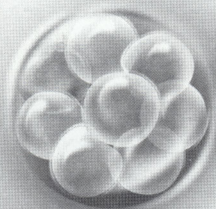


MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
al REPUBLICII MOLDOVA

Victor COJOCARU, Olga CERNEȚCHI,
Viorica COȘPORMAC, Doriana COJOCARU,
Ștefan GAȚCAN

Sindromul HELLP



ELENA-V.I.
Chișinău, 2014



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
al REPUBLICII MOLDOVA

Victor COJOCARU, Olga CERNEȚCHI,
Viorica COȘPORMAC, Doriana COJOCARU,
Ștefan GAȚCAN

Sindromul HELLP

Elena-V.I.
Chișinău, 2014

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR

ALI/ARDS	– leziune pulmonară acută/sindrom de detresă respiratorie acută (**LPA/SDRA**)
TA	– tensiune arterială
SIRS	– sindromul de răspuns inflamator systemic
CID	– coagulare intravasculară diseminată
FTG	– fetotocograma
AlAt	– alanin aminotransferaza
AsAt	– aspartat aminotransferaza
LDH	– lactat dehidrogenaza
sFlt-1	– soluble Fms-like tyrosine kinase-1 (engl.)
VEGFA tip 1	– factorul A de creştere a endoteliului vascular
PLGF	– factorul de creştere placentară
Pg	– prostaglandină
TxA_2	– tromboxan A_2
IgG; IgM	– imunoglobulina G; imunoglobulina M
Clq	– primul component al complementului (engl.: Chloroquine)
LCHAD-3	– 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenaza
IL-10	– interleukina 10
IL-6	– interleukina 6
TGF-β_1	– factor transformator de creştere β_1
TGF-β_3	– factor transformator de creştere β_3
PAI-1	– inhibitori-activatori ai plasminogenului
α-GST	– α-glutation-S-transferaza
TAFI	– inhibitori trombin activabili ai fibrinolizei
t-PA	– factori tisulari de activare a plasminogenului
IRM	– imagistică prin rezonanţă magnetică
MODS	– Multiple Organ Dysfunction Syndrome (engl.)
MSOF	– sindromul insuficienţei multiple de organe și sisteme (engl.: MultiSystem Organ Failure)
PPC	– plasmă proaspăt congelată
SNC	– sistem nervos central
VSH	– viteza de sedimentare a hematiilor
APACHE	– Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (engl.)
TC	– tomografie computerizată
PVC	– presiunea venoasă centrală
EAB	– echilibrul acido-bazic

INTRODUCERE

Conform ultimelor estimări ale OMS, anual în lume devin gravide circa 200 milioane de femei, dintre care la 128,3 milioane sarcina se termină cu naştere. Mortalitatea maternă în lume în anul 2008 a însumat 342 900 de decese, totodată, în legătură cu sarcina şi naşterea, anual decedează circa 585 000 de femei.

La nivel mondial, cauzele directe ale mortalităţii materne sunt aceleaşi: hemoragiile, sepsisul, eclampsia şi complicaţiile avortului. Ele constituie circa 80% fiind repartizate în felul următor: hemoragiile – 25%, sepsisul – 15%, complicaţiile travaliului (travaliul obstrucţionat) – 7%, eclampsia – 8%, complicaţiile avortului – 13%. Alte cauze directe, incluzând sarcina ectopică, embolismul şi accidentele anesteziei, constituie circa 8% din decesele materne (World Health Statistics Annual 1996, Geneva: WHO, 1998).

Aproximativ 200 000 de femei din lume mor de hemoragii. În anul 2007, în Rusia, prevalenţa mortalităţii materne cauzate de hemoragii a atins 23% [Айламазян Э.К., Репина М.А., Кузьминых Т.У., 2009]. În al Doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului Republica Moldova (2010), se menţionează, că în structura mortalităţii materne, pe parcursul anului 2008, hemoragiile s-au plasat pe primul loc, constituind 33%, urmate de gestoze tardive, sepsis, tromboembolii, ciroze hepatice cu câte 13% fiecare şi un caz de complicaţie anestezică (7%). În 40-50% din cazurile de mortalitate maternă în urma hemoragiilor, mecanismul declanşator a fost legat de dereglările hemostazei.

Axarea atenţiei asupra acestei patologii critice obstetricale s-a datorat evoluţiei fulminante şi nespecifice a sindromului HELLP. Frecvenţa înaltă a disfuncţiei/insuficienţei multiple de organe implică evoluţia dramatică, deseori tragică, pentru gravidă şi fătul ei. Terapia intensivă necesită costuri fabuloase de tratament, dar cu rezultate modeste [Weinstein L., 1982; Sibai B.M., 1990; Martin J.N. et al., 1990; Cojocaru V., 2009; Cerneţchi O., Cojocaru V., Coşpormac V., 2011]. Lipsa caracteristicilor clinice specifice creează probleme în stabilirea de diagnostic

clinic, urmate de inițierea cu întârziere a terapiei intensive. În acest context, sindromul HELLP, continuă să rămână o problemă actuală a medicinei contemporane, atât teoretică, cât şi practică pentru specialistii de anestezie-terapie intensivă, obstetrică şi neonatologie.

În literatură, sindromul HELLP este descris ca o complicaţie severă a preeclampsiei/eclampsiei manifestată prin semne patologice determinate în baza criteriilor de laborator [Weinstein L., 1982; Sibai B.M., 1990].

Mortalitatea maternă la pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP variază între 2% şi 24%, (Iran – 18%, Italia – 1-4%, Israel – 3,4%) şi ajunge la 75% [Pritchard J.A. et al., 1954; Зильбер А.П., Шифман Е.М., Вартанов В.Я., 1992], iar cifrele mortalităţii perinatale ating valori de 7,4%-39% [Шифман Е.М., 2002; Haram K., Svendsen E., Abildgaard U., 2009; Mihu D. et al., 2007; Cojocaru V., 2009; Kirkpatrick C.A., 2010].

Sindromul HELLP în 4,7-15% din cazuri este o complicaţie a preeclampsiei severe şi a eclampsiei [Sibai B.M., 1997; Miguil M., Chekairy A., 2008; Cojocaru V. şi al., 2010]. Incidenţa mortalităţii materne din cauza eclampsiei este foarte variată. În ţările în curs de dezvoltare ea este raportată 1:100 naşteri [Miguil M., Chekairy A., 2008] şi constituie 0,4-7,2%, iar în ţările dezvoltate – 1:2500÷1:4000 [Douglas K.A., Redman C.W., 1994] sau de la 6,7% până la 14%. În cazurile de transportare dificilă, în staţionar mortalitatea maternă atinge valori de 25% [Douglas K.A., Redman C.W., 1994]. La 10% dintre pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP, consecinţă a eclampsiei, pot apărea asemenea complicaţii grave ca accidentele cerebrale hemoragice sau ischemice acute, hematomul cerebral, subdural [Martin J.N., 1990; Gleeson R. et al., 1996; Miguil M., Chekairy A., 2008; Cojocaru V., Cerneţchi O., Coşpormac V. şi al., 2011], care adesea nu sunt compatibile cu viaţa sau au un înalt grad de invalidizare. În cazul sindromului HELLP, este sporit, comparativ cu preeclampsia propriu-zisă, riscul apariţiei complicaţiilor neurologice – edemul cerebral şi criza eclamptică.

În Republica Moldova, drept cauză de deces matern, gestozele tardive ocupă o cotă de 13% [Al Doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului. Republica Moldova, 2010]. În cazul sarcinii complicate cu gestoză tardivă şi insuficienţă placentară are loc activarea sistemului de coagulare intravasculară, asociată cu trombocitopenia de consum, creşterea nivelului fibrinogenului, apariţia markerilor trombinemiei şi activarea sistemului fibrinolitic – complexul trombin-antitrombină, D-dimerilor, complexul plasmin-α_2-antiplasmină. În aceste condiţii, orice sângerare, care depăşeşte nesemnificativ volumul hemoragiei fiziologice la naştere, poate duce la decompensarea hemostazei cu instalarea coagulopatiei de consum. Deoarece sindromul HELLP este apreciat ca o variantă evolutivă a preeclampsiei severe, aceleaşi mecanisme de decompensare a hemostazei sunt responsabile de declanşarea hemoragiilor masive în timpul naşterii şi al operaţiei cezariene la pacientele diagnosticate cu acest sindrom [Wenstein L., 1982]. Dereglările de hemostază plasează gravidele cu sindromul HELLP în grupul de risc crescut de hemoragie. Este considerabil ridicat şi pericolul de dezvoltare a complicaţiilor trombotice. În cadrul comisiei Ministerului Sănătăţii din Republica Moldova (2008) s-a constatat, că în 50% din cazuri mortalitatea maternă a fost evitabilă, în 43% din cazuri condiţional evitabilă şi numai în 7% din cazuri decesul a fost inevitabil din cauza survenirii complicaţiilor severe imprevizibile şi incurabile.

Sindromul HELLP este un sindrom diagnosticat în baza criteriilor de laborator cu evoluţie severă, fulminantă, deseori dramatică, cauzată de efectele nocive ale microangiopatiei diseminate, perturbărilor grave ale microcirculaţiei, ischemiei tisulare, trombocitopeniei şi dereglărilor hemostazei, care se dezvoltă în cazul patologiilor obstetricale critice. Complicaţiile severe şi repercusiunile grave asupra mamei şi a fătului sporeşte valoarea cunoaşterii acestei patologii pentru a fi diagnosticată cât mai precoce şi a fi iniţiat tratamentul adecvat. Diagnosticarea precoce a sindromului HELLP în perioada perinatală în mare măsură stă la baza succesului terapiei intensive. Deşi evoluţia

acestui sindrom este gravă, asocierea lui la o preeclampsie severă nu poate fi apreciată drept scuză a letalităţii materne, ci, din contra, un semn de alarmă în diagnosticarea întârziată şi iniţierea tardivă şi neadecvată a tratamentului intensiv [Зильбер А.П. и др., 1993].

Unele paciente cu manifestări gastrointestinale, respiratorii sau hemoragice în asociere cu creşterea nivelului enzimelor hepatice sau cu numărul scăzut de trombocite, dar fără proteinurie şi hipertensiune arterială, sunt subestimate în diagnosticarea sindromului HELLP. Iniţial la aceste paciente poate fi stabilit greşit diagnosticul de infecţie virală acută, hepatită, colecistită, pancreatită sau purpură trombocitopenică, creând ulterior strategii de tratament incorecte şi dezvoltarea complicaţiilor grave [Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M., 1990; Bernuau J., 2003].

Cercetările fundamentale şi clinice din ultimii 30 de ani, atât în domeniul obstetrical, cât şi în cel al patologiilor altor sisteme şi organe, au generat, în ultima vreme, mai multe concepţii noi. Au fost evaluate asemenea sindroame ca: sindromul antifosfolipidic, sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă [Hinchey J. et al., 1996], sindromul HELLP [Weinstein L., 1982]. Sindromul HELLP este responsabil de o morbiditate şi mortalitate maternofetală semnificativă. Deci studierea incidenţei şi scoaterea în evidenţă a factorilor favorabili pentru declanşarea sindromului HELLP şi a complicaţiilor lui ar putea atenţiona conduita cu precauţie a sarcinii sau perioadei de lăuzie la pacientele din grupul de risc. Cunoaşterea manifestărilor clinice ale sindromului HELLP, precum şi a complicaţiilor lui este necesară pentru a stabili corect şi la timp diagnosticul, astfel iniţiind precoce terapia polimodală şi minimizând efectele nocive. Presupunem că în baza modelării criteriilor de determinare a factorilor favorizanţi declanşării sindromului HELLP se pot stabili anumite competenţe de profilaxie a complicaţiilor şi de tratament multimodal intensiv al sindromului dat.

Notă: Menţionăm, că analiza statistică a unor cazuri analizate în monografie, a fost efectuată reieşind din grupul de 52 paciente, dintre care 19 – cu HELLP1, 21 – cu HELLP2 şi 12 – cu HELLP3.

CAPITOLUL 1
ETIOLOGIA ŞI PATOGENEZA SINDROMULUI HELLP

Definiţiile, clasificările şi incidenţa sindromului HELLP

Sindromul HELLP, în ultimele trei decenii, a devenit una dintre problemele prioritare în obstetrică şi o mare provocare terapeutică pentru specialistul de anestezie-terapie intensivă. Evoluţia severă a sindromului HELLP cu prezenţa insuficienţei/disfuncţiei poliorganice necesită un tratament polimodal şi o abordare complexă pentru a preveni dezvoltarea complicaţiilor grave, deseori fatale.

Definiţia sindtromului HELLP provine de la literele iniţiale ale simptomelor de bază: H (engl.: *hemolysis*) – hemoliză, EL (engl.: *elevated liver enzymes*) – creşterea activităţii enzimelor hepatice, LP (engl.: *low platelets*) – scăderea numărului de trombocite în sângele circulant. Survine în a doua jumătate a trimestrului 2, în trimestrul 3 de sarcină sau, în 30% din cazuri, în perioada post-partum [38,39,40,58,78].

Primele descrieri ale acestui sindrom au fost făcute de Pritchard J.A. et al. în anul 1954 [101], când au fost descrise 3 cazuri de eclampsie, care au decurs atipic, cu trombocitopenie şi cu hemoliză, dintre care o pacientă a decedat. Despre creşterea enzimelor hepatice la acel moment nu au fost menţionate date.

În 1975, McKay D.G. [90] descrie 4 cazuri de declanşare a sindromului CID la paciente cu eclampsie. La două din ele starea s-a complicat cu ruptură de ficat, în consecinţă femeia a decedat. La fel şi Pritchard J.A. cu colaboratorii au menţionat evoluţia diferită a sindromului CID la pacientele cu sindromul HELLP, comparativ cu cele care au dezvotat coagulare intravasculară diseminată în urma delivrenţei de placentă [100].

În 1975, Kitzmiller J.L. et al. publică datele despre 31 de paciențe cu preeclampsie cu dereglări ale sistemului de coagulare, la 4 dintre care era scăzut numărul de trombocite şi crescut timpul de trombină, comparativ cu gravidele din grupul de control, iar la 3 din ele a fost demonstrată prezenţa anemiei hemolitice microangiopatice [69].

Goodlin R. şi Killam A.P. cu colaboratorii lor au descris mai multe cazuri de evoluţie gravă a preeclampsiei severe, cu manifestări comune de laborator (trombocitopenie, hipertransaminazemie, dar fără menţionare despre hemoliză), la care mortalitatea perinatală era înaltă şi atingea nivelul de 44-60% [47,65]. Autorii au atenţionat că în aceste cazuri este incorect de a pleda pentru diagnosticul de manifestări induse de sarcină [46,47,65].

În 1982, Weinstein L. [140] pentru prima dată a reunit triada simptomelor clinice într-o nouă nosologie numită sindromul HELLP. Sindromul HELLP este un sindrom de laborator şi o patologie severă a sarcinii, caracterizată prin hemoliză, ridicarea activităţii enzimelor hepatice, nivel scăzut în sânge al trombocitelor, manifestat prin MODS cu prevalenţa disfuncţiei sau insuficienţei hepatice şi disfuncţie sau insuficienţă a sistemului hemostatic. Până în prezent, evaluarea gradului de severitate a sindromului HELLP şi a eficienţei tratamentului lui se efectuează în funcţie de parametrii de laborator. Deoarece datele despre sindromul HEELP în literatura de specialitate sunt mai puţine, am folosit datele din literatura mai veche.

După Sibai B.M. (definiţia corelează cu clasificarea Tennesse), sindromul HELLP este prezent la pacientele cu numărul de plachete mai jos de $100\times10^3/mm^3$, AsAt > 70 U/l, LDH > 600 U/l şi în frotiul sangvin – schizocite [114].

La rândul său Marin J.A. atestă prezenţa sindromului HELLP la o trombocitopenie mai joasă de $150\times10^3/mm^3$, nivelul AlAt, AsAt > 41 U/l [78] şi clasifică această patologie în trei clase, în funcţie de numărul de trombocite: HELLP1 < $50\times10^3/mm^3$, HELLP2 – $50\div100\times10^3/mm^3$, HELLP3 – $100\div150\times10^3/mm^3$. Aceeaşi repartizare a trombocitopeniei stă la baza Triplei Sisteme de Clasificare Mississippi (engl.: *Mississippi Triple Classification Sistem*).

Dacă ne referim la definiţia lui Sibai B.M., doar primele două clase caracterizează sindromul HELLP, iar clasa HELLP3 are valoare de pronostic pentru dezvoltarea evenimentelor clinice din perioada postnatală. Divergenţele comunicate de diferiţi autori

[82,110,111,173,177,178] despre nivelul transaminazelor (AlAt şi AsAt) şi al numărului de trombocite, caracteristice sindromului HELLP, ne-au sugerat în studiul nostru să efectuăm examinarea variaţiilor indicilor daţi. Variantele de clasificare a sindromului HELLP sunt date în Tabelul 1.1 [43].

Tabelul 1.1. *Variantele de clasificare a sindromului HELLP*

Clasa HELLP	Clasificarea Tennesse	Clasificarea Mississippi
I	Trombocite < 100×10^3/mm^3 AsAt > 70 U/l; LDH > 600 U/l	Trombocite < 50×10^3/mm^3 AsAt > 41 U/l LDH > 600 U/l
II		Trombocite 50÷100×10^3/mm^3
III		Trombocite 100÷150×10^3/mm^3

Van Dam P.A. şi colaboratorii (1989) au propus clasificarea sindromului HELLP în conformitate cu semnele dereglării coagulării intravasculare: evidente, ascunse şi suspecte [129].

O altă clasificare bazată pe expresia parţială sau completă a sindromului HELLP este clasificarea Memphis, conform căreia, în funcţie de prezenţa abnormalităţilor, sindromul HELLP poate fi complet sau parţial (incomplet) [7]. Nu întotdeauna este prezentă toată triada de simptome [75,76,126,135,138]. Dacă sunt prezente toate componentele triadei, este HELLP complet. Diagnosticul de HELLP parţial (incomplet) poate fi stabilit în lipsa unui sau a două abnormalităţi: ELLP – în absenţa hemolizei, HLP – dacă nivelul enzimelor hepatice variază în limitele normei [7]. Complicaţiile materne din cadrul sindromului HELLP sunt semnificative şi incidenţa lor depinde de gradul de severitate şi formă (completă sau parţială).

Prevalenţa sindromului HELLP este de 0,2-0,6% din numărul total de gravide (Germania – 0,5-0,9%; Norvegia – 0,2-0,6%; Belgia – 0,5-0,9%; SUA – 0,2-0,6%), 4%-12% din numărul de preeclampsii şi 30-50% din numărul de eclampsii. (Germania – 30%; Norvegia – 10-20%; Belgia – 10-20%; SUA – 4-12%). Fiind diagnosticată în timpul sarcinii, în 70% din cazuri această patologie apare la termenul de 27-37 de săptămâni, 10% – până la

27 de săptămâni şi 20% – după 37 de săptămâni de gestaţie. La 30% dintre femei sindromul HELLP se dezvoltă după naştere, în primele 48 de ore [112,113,114], indiferent de faptul dacă a existat preeclampsia până la naştere sau nu. Repetarea sindromului HELLP în sarcinile următoare a fost observată în 3% din cazuri de Sibai B.M. et al. [116], în 27% – de Sullivan C.A. et al. [120], în 20% – de Geary M. [43] şi în 19-27% – de Rakheja D. et al. [102] şi Reubinoff B.E. et al. [105].

Conform datelor din literatură, unii autori menţionează că sindromul HELLP se dezvoltă la multiparele în vârstă, preferenţial de origine caucaziană [50,98,107,109,150]. Marin J.A. susţine că multiparitatea este factor de risc, dar mai menţionează şi asemenea antecedente, cum ar fi diabetul zaharat sau bolile renale, femeile care trăiesc în sărăcie, caucazienele, femeile cu adaos ponderal de 10% peste greutatea corporală ideală sunt alţi factori de risc pentru sindromul HELLP [78]. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. (2009) estimează multiparitatea, vârsta gravidelor peste 25 de ani, fiind factori de risc în declanşarea sindromului HELLP, la fel, ca şi rasa albă, sarcina gemelară şi prezenţa patologiei somatice [154]. Alţii afirmă, că acest sindrom apare la primipare [100,109,148].

Stevenson J.T., Graham D.J. (1995) au propus pentru concretizarea factorului etiologic în dezvoltarea sindromului HELLP şi a complicaţiilor lui de a analiza posibilitatea prezenţei trombofiliilor sau a sindromului antifosfolipidic la aceste paciente [118]. Rakheja D. et al. (2002) şi Reubinoff B.E. et al. (1991) menţionează, că riscul de dezvoltare a sindromului HELLP creşte la femeile cu vârsta de peste 25 de ani, dar în prezenţa preeclampsiei sau hipertensiunii induse de sarcină, cu un istoric de sindrom HELLP în sarcina anterioară [102, 105]. Weinstein L., la fel, a apreciat sindromul HELLP ca fiind o formă specifică, severă de preeclampsie/eclampsie cu afectare pronunţată a organelor interne [139]. Mulţi clinicieni abordează acest sindrom în corelaţie cu gestoza tardivă [82,110,130,140], dar nu toate cazurile de sindrom HELLP au fost corelate cu preeclampsia [35,113,126]. Aceasta presupune, că întreruperea sarcinii cu înlăturarea oricăror

resturi placentare rămâne a fi tratamentul de bază al sindromului HELLP. Marin J.A., însă, a menţionat, că odată cu evacuarea conţinutului uterin, riscul apariţiei sindromului HELLP nu dispare. În 30% din cazuri sindromul HELLP este diagnosticat postnatal [38,41,58,78], când placenta a fost evacuată din cavitatea uterină [79]. La femeile care prezintă acest sindrom în primele 48 de ore post-partum, preeclampsia se citează doar în 80% din cazuri [98,126]. Faptul că delivrenţa placentei în loc să ducă la ameliorarea stării generale a pacientei, din contra, agravează evoluţia procesului patologic în primele 48 de ore după naştere şi ridică întrebarea, dacă sindromul HELLP nu are o altă etiopatologie.

Kirschbaum T.H. (1987) susţine, că sindromul HELLP este de origine metabolică şi nu are nimic comun cu hipertensiunea arterială şi preeclampsia [68]. Atunci se poate presupune că sindromul HELLP este un sindrom nespecific şi poate fi apreciat drept consecinţă a diferitor stări critice în obstetrică.

Din cele expuse mai sus nu am putut rezuma cert factorii de risc favorizanţi în declanşarea sindromului HELLP. Iar prezenţa sindromului dat **în perioada postnatală** nu poate fi explicată numai prin prezenţa preeclampsiei/eclampsiei la aceste paciente, după cum confirmă datele literaturii de specialitate [82,110,129,140]. Din aceste considerente, ne-am propus să studiem acei factori de risc, care favorizează apariţia sindromului HELLP. Cert este faptul că sindromul HELLP este gradul major de dezadaptare a sistemelor organismului pentru menţinerea viabilităţii fătului, care induce disfuncţii sau insuficienţe multiple de organe şi sisteme [167].

Aspecte etiopatogenetice ale sindromului HELLP

Etiopatogeneza sindromului HELLP are multe laturi comune cu patogeneza preeclampsiei. Un rol important în dezvoltarea sindromului HELLP au sindromul antifosfolipidic [6,60,66], diferite tipuri de trombofilii, anomaliile genetice [84]. Mai mult ca atât, sindromul HELLP este apreciat ca manifestare clinică a sindromului antifosfolipidic [60,66]. Indiferent de multitudinea

teoriilor propuse, etiologia sindromului HELLP rămâne neclară, iar patogeneza lui la momentul actual nu este pe deplin elucidată. Riscul de dezvoltare a sindromului HELLP creşte la femeile cu vârsta de peste 25 de ani, în prezenţa gestozei tardive, cu un istoric de sindrom HELLP în sarcina anterioară.

Teoria placentaţiei patologice

Factorul care iniţiază dezvoltarea procesului patologic se consideră ineficienţa invaziei trofoblastice a arterelor spiralate ale uterului. În condiţii fiziologice între a 8-a şi a 18-a săptămână de gestaţie endoteliul arterelor spiralate este înlocuit de trofoblast, iar stratul muscular şi lamina internă elastică sunt transformate într-o masă amorfă, ce conţine fibrină şi cuprinde nu numai porţiunea deciduală, dar se extinde şi în miometriu. Drept consecinţă, diametrul arterelor spiralate se măreşte de circa 4 ori şi permite accesul fără obstacol al sângelui către spaţiul intervilos în jumătatea a doua a sarcinii. Lipsa stratului muscular condiţionează refractaritatea porţiunii intramiometriale şi a treimii mijlocii a arterelor spiralate din caduca spongioasă către acţiunea substanţelor vasopresoare [132,177,178]. În condiţii patologice modificările descrise mai sus nu se produc în vasele din zona placentei sau ele se limitează doar la porţiunea vaselor deciduale. Arterele spiralate nu-şi pierd componentul intimal şi cel muscular în segmentele miometriale, astfel că modificările diametrului lor prezintă doar 40% din valorile caracteristice unei sarcini fiziologice. Porţiunea mijlocie şi intramiometrială rămâne intactă şi sensibilă la acţiunea vasopresorie. Ca rezultat, are loc reducerea substanţială a circuitul sangvin utero-placentar. Hipoxia placentară rezultantă iniţiază un şir de modificări fiziopatologice, care stau la originea preeclampsiei şi a sindromului HELLP [51].

În ultimii ani s-a focalizat atenţia asupra factorilor pro- şi antiangiogeni circulatori în patogeneza celor mai grave forme de preeclampsie [68]. Forma solubilă a proteinei sFlt-1 se eliberează în cantităţi anormale în urma placentaţiei patologice şi a ischemiei placentare. Acest factor este forma solubilă a receptorului VEGFA tip 1 (engl.: *Vascular Endothelial Growth Factor A*) şi blochează

factorii activi VEGF şi PLGF (engl.: *PLacental Growth Factor*) în circulaţia maternă. Excesul de sFlt-1 duce la crearea unui dezechilibru dintre factorii anti- şi proangiogenici cu declanşarea ulterioară a preeclampsiei, a reacţiei inflamatorii limitate la nivelul circuitului matern. Această agresiune provoacă afectarea celulei endoteliale locale, care, funcţionând inadecvat, cauzează dispariţia factorilor de origine endotelială, cum ar fi oxidul nitric, prostaciclina PgI_2, factorul hiperpolarizant şi are drept consecinţă dezechilibrul bilanţului dintre agenţii vasoconstrictori şi vasodilatatori la nivel local [22]. Afectarea endoteliului este specifică şi constă în hiperhidratarea citoplasmei cu depunerea de fibrină la nivelul membranei bazale şi înăuntrul citoplasmei hiperhidratate. Se dezvoltă o endotelioză specifică iniţial localizată la nivelul vaselor placentei. Afectarea endoteliului decurge cu eliberarea de fibronectină – glicoproteină de origine endotelială şi endotelină. Ultimul este un factor vasoconstrictor foarte puternic, capabil să potenţeze efectul altor vasoconstrictori (noradrenalină, serotonină). Cunoaşterea fiziopatologiei sindromului HELLP, a caracterului manifestărilor lui, extrem de variate şi diferite la prima vedere, permite înţelegerea saltului imprevizibil de la o formă clinică la alta, de la gravitatea mica la cea maximă, la fel şi a debutului lui, uneori, direct, cu manifestări foarte grave. Este clar că avem de-a face cu afectarea extinsă endotelială, dar severitatea, în acel moment, a suferinţei într-un anumit teritoriu vascular, face ca tabloul clinic sa fie dominat de simptomatologia suferintei în acel teritoriu.

Aceeaşi evoluţie patologică au observat-o Karumachi S.A. şi colaboratorii (2005), însă ei au arătat rolul nivelului crescut al endoglinei (receptor pentru TGF-β_1) în apariţia procesului dat [64]. În condiţii normale NO-sintetaza mediază procesul endotelial de vasodilatare. În prezenţa endoglinei are loc afectarea legării TGF-β1 la receptorii endoteliali, astfel dereglând echilibrul endotelial vasoreglator în direcţia vasospasmului. Levine R.J. şi colaboratorii au studiat combinaţia dintre nivelul crescut al endoglinei şi raportul sFlt-1: PLGF şi au determinat că această combinaţie creşte, marcând probabilitatea declanşării sindromuluiu HELLP.

Deocamdată nu este cunoscut mecanismul creşterii nivelului sFlt-1 în placenta inserată patologic şi care este clavajul enzimatic de creştere a nivelului endoglinei [64,73].

Cert este faptul că iniţial este afectată celula endotelială cu declanşarea reacţiei inflamatorii la nivel local uterin. Însă situaţia anatomică particulară a endoteliului – organ dispus în suprafaţă – face ca reacţia inflamatorie să devină rapid sistemică. Mediatorii chimici ai inflamaţiei depăşesc rapid acţiunea locală, considerată benefică pentru vindecarea zonei afectate, şi ajung să acţioneze sistemic cu declanşarea microangiopatiei gravidice diseminate. Se ajunge astfel la sistemizarea reacţiei inflamatorii, la dereglarea bilanţului dintre agenţii vasodilatatori şi vasoconstrictori şi la activarea aberantă a sistemului de coagulare. Creşterea rezistenţei vasculare periferice conduce la apariţia hipertensiunii arteriale. În urma vasoconstricţiei îndelungate are loc micşorarea volumului intravascular [104,132,148,152]. Spasmul vascular conduce la ischemie tisulară, hipoxie, marirea presiunii hidrostatice şi a permeabilităţii vasculare. Alterarea endoteliului este cel mai important mecanism responsabil de deplasare nu numai a apei, dar şi a substanţelor macromoleculare în afara spaţiului vascular.

În mod fiziologic schimburile dintre capilare şi ţesuturi pot fi aplicate prin legea Starling-Landies. Această lege afirmă că schimburile date sunt determinate de valorile presiunilor hidrostatice şi ale presiunilor coloid-osmotice, conform ecuatiei: $F_n = k\cdot[(Phc - Phi) - \sigma\cdot(Poc - Poi)]$, unde: F_n – fluxul net (dinspre capilar spre ţesut sau dinspre ţesut spre capilar); Phc – presiunea hidrostatică capilară; Phi – presiunea hidrostatică interstiţială; Poc – presiunea coloid-osmotică capilară; Poi – presiunea coloid-osmotică interstiţială; k – coeficientul de filtrare (constanta dependentă de suprafaţă şi particularităţile sistemului capilar); σ – coeficientul de reflecţie care indică permeabilitatea pentru macromolecule (proteine): [$\sigma = 0$ membrana total permeabilă la proteine]; [$\sigma = 1$ membrana total impermeabilă la proteine].

În mod fiziologic la capătul arteriolar: Phc = 32 mm Hg; Phi = 3 mm Hg; Poc = 25 mm Hg; Poi = 5 mm Hg. Deci, pentru trecerea apei din capilar spre interstiţiu acţionează o forţă (Phc +

Poi) egală cu 32 mm Hg + 5 mm Hg = 37 mm Hg, iar în sens invers – o forţă (Poc + Phi) egala cu 25 mm Hg + 3 mm Hg = 28 mm Hg. Astfel, la capătul arteriolar rezultă o forţă efectivă de filtrare (37 mm Hg – 28 mm Hg) de 9 mm Hg şi apa trece din capilar în interstiţiu. La capătul venular însă: Phc = 17 mm Hg; Phi = 3 mm Hg; Poc = 25 mm Hg; Poi = 5 mm Hg. Pentru trecerea apei din capilar spre interstiţiu acţionează o forţă de (17 mm Hg + 5 mm Hg) 22 mm Hg, în timp ce în sens invers acţionează o forţă de (25 mm Hg + 3 mm Hg) 28 mm Hg. Forţa efectivă de resorbţie este de 6 mm Hg şi apa trece din interstiţiu în capilar.

Adică: F_n la capătul arteriolar este de 9 mm Hg ($\Delta Ph > \Delta Po$);

F_n la capătul venular este de 6 mm Hg ($\Delta Ph < \Delta Po$).

În cazul sindromului HELLP, pe fundalul preeclampsiei severe are loc o arterioloconstricţie şi redistribuţie cu scăderea presiunii hidrostatice capilare până chiar la realizarea relaţiei: $\Delta Ph < \Delta Po$, cu inversarea fluxului (din interstiţiu spre vas lichidul din spaţiul extracelular pătrunde în vas şi contribuie la refacerea volumului sangvin) şi apariţia fenomenului de umplere transcapilară.

Odată cu accentuarea hipoxiei şi acidozei tisulare locale, vasoconstricţia arteriolară se micşorează progresiv în intensitate *„oboseala sfincterului precapilar"*, în timp ce venoconstricţia rămâne încă puternică. Asfel apare: creşterea Ph capilar, cu posibilitatea apariţiei relaţiei $\Delta Ph >> \Delta Po$; presiune coloid-osmotică scăzută provocată anterior de umplerea transcapilară. Ca rezultat, atât lichidele, cât şi substanţele proteice părăsesc compartimentul capilar, se acumulează în spaţiul interstiţial, provocând edeme şi agravând hipovolemia, apare fenomenul de scurgere capilară sau sindromul *„scurgerii"* (*leaking*) endoteliale, cu perturbări progresive la nivelul microcirculaţiei [9,17,132,138,157,158,173].

După Georgescu-Brăila M., Berceanu S. (1997), caracteristica esenţială a patologiei obstetricale studiate este combinarea anormală: hipovolemie (volum intravascular mic), edeme generalizate (volum extravascular mare) şi creşterea excesivă a permeabilităţii endoteliale [44]. Creşterea de volum a

interstiţiului nu contribuie direct la disfuncţia circulatorie, dar poate agrava problema transportului de O_2 prin creşterea spaţiului de difuziune a acestuia care traverseaza din spaţiul intravascular spre membrana celulară.

Are loc eliberarea defectuoasă a anticoagulantelor (heparină/antitrombină, trombomodulină/proteina C), procoagulantelor (F.VIII), profibrinoliticelor (urokinază, activator tisular al plasminogenului), antifibrinoliticelor (factori tisulari inhibatori ai activatorului plasminogenului).

În cadrul sindromului HELLP are loc dereglarea distribuţiei fluxului sangvin. Această distribuţie neuniformă pe fundalul microangiopatiei diseminate este datorată acţiunii selective a factorilor vasoactivi locali (vasoconstictori sau vasodilatatori) şi stă la baza apariţiei disfuncţiilor şi leziunilor ce apar la nivelul sistemelor şi organelor (creier, ficat, rinichi, sistemul feto-placentar) [9,11]. Expresia patologiei la nivelul uterului este hipotrofia sau decesul fetal, iar la nivelul ficatului – ridicarea nivelului enzimelor hepatice (necroză de coagulare hepatocelulară periportală cu focare hemoragice demarcate de o reţea extinsă de fibrină de la parenchimul hepatic marginal neafectat; prezenţa focală a leucocitelor în sinusoidele hepatice cu tumefierea celulelor Kupffer şi stază biliară; depozite de fibrină ce duc la obstrucţia sinusoidelor hepatice şi reduc fluxul sangvin hepatic), provocând detresă microcirculatorie şi mitocondrială, necroză periportală şi hemoragii intrahepatice, hematom subcapsular şi ruptura acestuia.

Consumul exagerat de trombocite pentru refacerea endoteliului lezat şi distrugerea plachetelor la trecerea lor prin vasele deteriorate duce la apariţia trombocitopeniei. Trombocitele lezate induc eliberarea mediatorilor generatori de vasospasm, aglutinare şi agregare plachetară (TxA_2, serotonină) cu lezarea suplimentară a endoteliului vascular şi afectarea vasomotricităţii, care menţine cercul vicios de trombocitopenie. Tromboxanul A_2 şi prostaciclinele sunt metaboliţi ai acidului arahidonic. Tromboxanul este originar din membranele microsomilor trombocitari, iar prostaciclinele – din endoteliul vascular. Tromboxanul sintetizat în trombocite este un vasoconstrictor şi stimulator puternic al

agregării trombocitelor. Creşterea concentraţiei tromboxanului A_2 şi a metaboliţilor lui corelează cu nivelul hipertensiunii arteriale şi cu diminuarea numărului de trombocite. Pentru contrabalansarea nivelului crescut de tromboxan (dilatarea vasculară şi inhibiţia activării plachetare) este necesară eliberarea de prostaciclină. Dar, odată afectat, endoteliul produce o cantitate insuficientă de prostaciclină. Pe lângă tromboxan A_2, în patul vascular se elimină histamină, serotonină, factori de permeabilitate membranară. Aceste două substanţe biologic active manifestă proprietăţi antagoniste asupra tonusului peretelui vascular şi asupra hemostazei, mai ales asupra capacităţii de agregare a trombocitelor. În procesul de agregare trombocitară se include cercul vicios, cu formarea agregatelor plachetare, eliberarea ulterioară a substanţelor biologic active (tromboxan A_2, serotonină, Ca^{2+} etc.), care menţin hipertonusul vascular.

Capilarele au diametrul redus din cauza depozitelor de fibrină şi/sau a defectelor endoteliale, şi la pasajul prin ele a eritrocitelor, ultimele se fragmentează şi se distrug, formând frânturi celulare în formă de sferocite, schizocite şi celule triangulare. În urma acestui fapt creşte bilirubina, LDH şi hemoglobina liberă. La examenul microscopic al frotiului sangvin al pacientelor cu sindromul HELLP se determină mai multe schizocite sau sferocite decât celule normale. Se presupune că dereglările la nivelul lipidelor membranei celulare conduc eritrocitele spre o rezistenţă osmotică joasă şi cresc predispunerea lor spre hemoliză. La aceste paciente, datorită hemolizei, este crescut nivelul hemoglobinei libere şi al concentraţiei plasmatice a ionilor de fier. În condiţiile dezechilibrului de producere a prostaglandinelor cu supraproducerea de tromboxan A_2 şi insuficienţă de prostaciclină are loc un vasospasm generalizat. În acelaşi timp, membranele celulare deformate ale eritrocitelor pot activa aberant factorii de coagulare. Este demonstrat faptul că schimbarea compoziţiei şi a calităţilor fosfolipidelor membranei celulare a eritrocitelor conduce la acumularea pe suprafaţa lor a factorului F.IX şi la formarea în exces de trombină, astfel generând

starea de hipercoagulare şi declanşarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID).

Teoria ischemiei utero-placentare foarte bine explică prezenţa *„scurgerii capilare"*, cauzele trombocitopeniei şi hemolizei şi a dereglărilor de coagulare. Însă această teorie nu poate explica acele 30% de cazuri de declanşare primară a sindromului HELLP în perioada postnatală la lăuzele cu cavitatea uterină evacuată. Din aceste considerente am decis să examinăm acele cauze, care ar putea coduce la apariţia sindromului dat în perioada post-partum.

Teoria imună

Watson W.J., Katz V.L. şi Bowes W.A. au expus teoria imună, conform căreia în sângele gravidelor cu sindromul HELLP se depistează anticorpi antiendoteliali, antitrombocitari şi antieritrocitari [137]. Rolul factorilor imuni până la momentul actual încă nu este destul de bine elucidat. Teoria imună a fost propusă în viziunea teoriilor de histoincompatibilitate dintre ţesuturile trofoblastului (fătului), care, de fapt, este antigen slab, şi a organismului matern. În pofida ipotezelor, că trofoblastul nu conţine antigenul principal de histocompatibilitate HLA (engl.: *Human Leucocyte Antigens*), în organismul gravidei au fost găsiţi anticorpi anti-HLA. În astfel de condiţii este posibilă sensibilizarea organismului mamei la proteinele placentare. Din cauza structurii antigenice similare a rinichilor şi ficatului cu proteinele placentare are loc lezarea ţesuturilor acestor organe cu anticorpii antiplacentari. Conform teoriei imune, ca urmare a autosensibilităţii, complexele autoimune conduc la formarea vasculitelor şi a microtrombozelor cu afectarea organelor materne. Totodată se activează sistemul hipofizar şi suprarenal (reacţie de stres) cu dereglarea bilanţului hormonal. Aldosteronul, eliberat de suprarenale, difundează rapid din patul vascular în celule şi în spaţiul extracelular, cauzând retenţia aici a ionilor de natriu şi apă. Retenţia apei în peretele vascular conduce la edemul straturilor lui şi la îngustarea lumenului vascular. În aceste condiţii miometrul vascular devine mult mai sensibil la acţiunea factorilor presorii,

cum ar fi angiotensina II. Pe măsură ce boala înaintează, sensibilitatea la angiotensină II crește. În majoritatea cazurilor sindromul HELLP se declanșează de preeclampsie severă. În literatura de specialitate se menționează, că preeclampsia se dezvoltă pe un teren de carență imună [162,169,170] sau maladii cardiovasculare ori renale [162,164,165]. În ultimii ani a fost demonstrat, că patologia autoimună se desfășoară pe fundal de reacție de răspuns inflamator sistemic al organismului [169,170], fapt confirmat prin determinarea nivelului crescut de endotoxinemie.

Sindromul HELLP reprezintă o formă extrem de gravă a patologiei complexului imun, când se formează anticorpi la trombocitele, eritrocitele și celulele endoteliale proprii. Eritrocitele posedă receptori pentru componentele complementului C3B și C4B, datorită cărora pe suprafața membranei celulare are loc fixarea complexelor imune și modificarea elasticității ei. La pasajul globulelor roșii prin capilare, diametrul cărora este redus considerabil de depozitele de fibrină și defectele endoteliale, are loc fragmentarea eritrocitelor, clinic exprimată prin anemie hemolitică. La distrucția eritrocitelor se produce eliberarea în cantități mari a fosfolipidelor, care provoacă activarea coagulării intravasculare [33,90,91,94,98,129,134].

Prezența hemoglobinei libere duce la micșorarea proprietăților vasodilatante ale oxidului de azot (NO), produs de endoteliu. Astfel, în condițiile producției insuficiente de GMFc (guanidin monofosfat ciclic), are loc o vasoconstricție pronunțată, cu agravarea proceselor patologice [16,126]. Complexele imune de dimensiuni mari nu pot fi eliminate și se depozitează în hepatocite, provocând distrugerea și necroza acestora. Complexele autoimine pot fi regăsite în sinusurile hepatice, iar uneori și la biopsia endocardului [5,9]. Trombocitopenia este indicatorul esențial al prezenței sindromului HELLP, fiind o consecință a unui consum exagerat și/sau a distrugerii plachetelor. Trombocitele poartă pe suprafața lor Fc-receptori penru IgG și Clq (primul component al complementului). Fiecare trombocit poate fixa peste 400 de molecule de Clq. În cazul în care la nivelul complexului imun s-a

fixat şi IgG, are loc nu numai agregarea trombocitelor, dar şi distrucţia lor cu eliberarea de tromboxan A_2. Complexele imune formate se ataşează de endoteliul lezat al peretelui vascular şi duc la alipirea (adghezia) locală a trombocitelor, formarea masivă a trombilor în diferite organe, inclusiv la ficat, cu apariţia ischemiei şi necrozei celulelor hepatice şi cu eliberarea în patul vascular a fermenţilor – autoagresie fermentativă.

Din cele expuse în teoria imună, rezultă că în perioada de lăuzie precoce, când are loc *„avalanşa"* hormonală majoră, manifestările clinice şi complicaţiile sindromului HELLP ar trebui să fie mai pronunţate. Aceasta ne-a pus în faţă sarcina de a studia evoluţia clinică a sindromului HELLP în funcţie de etapa perioadei perinatale.

Teoria dereglării metabolismului acizilor graşi

Mai mulţi autori au înaintat teoria dereglării metabolismului acizilor graşi [102,123,133,141]. Conceptul acestei teorii poate fi redat astfel: pentru a funcţiona normal, celulele necesită energie, iar deficitul în livrarea substratului energetic şi incapacitatea de a utiliza nutrienţii livraţi sau de a produce energie din ei conduce la injuria celulară. Hipoperfuzia scade livrarea de nutrienti. Incapacitatea de a utiliza nutrienţii livraţi poate fi o consecinţă secundară a hipoperfuziei. Pe măsură ce scade livrarea de oxigen şi de alţi nutrienti scade şi productia de ATP. Se produce o încetinire a proceselor de menţinere a integritaţii membranelor celulare. Prima manifestare la nivel ultrastructural a leziunii hipoxice este umflarea reticulului endoplasmatic. Apoi sunt afectate mitocondriile prin condensarea membranei interioare, urmată de umflarea progresivă a mitocondriei. Pe măsură ce se menţine hipoxia celulară are loc distrucţia lizozomilor cu eliberarea enzimelor lizante care contribuie la autodistrugerea intracelulară şi la depunerea intracelulară de calciu. Distrucţia lizozomilor poate fi punctul care marchează ireversibilitatea leziunii celulare, analoagă cu ireversibilitatea clinică. După acest moment recuperarea funcţiei normale de aprovizionare cu nutrienţi nu mai poate împiedica moartea celulară. Dereglările microcirculaţiei conduc la

dereglări severe ale metabolismului celular. Are loc dereglarea oxidării acizilor graşi şi a fosfolipazelor, determinată de deficitul lanţului lung al 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenaza (LCHAD-3) [102,133]. LCHAD participă la oxidarea acizilor graşi în mitocondriile organismului mamei şi al fătului. Deficitul ereditar al acestor fermenţi este o maladie autosom recesivă [123,141]. În condiţii de hipoxemie metabolismul devine anaerob, apare o acumulare rapidă de acid lactic şi o dereglare progresivă a funcţiilor celulare, culminând cu distrugerea celulei. La reluarea perfuziei tisulare apar aşa–numitele „*leziuni de reperfuzie*", produse în special de radicalii de oxigen liber. Are loc formarea radicalilor toxici, concentraţia cărora creşte în sângele bolnavei de 2-4 ori, iar a fosfolipazei A_2 – de 1,2-1,5 ori, în funcţie de severitatea procesului. Odată cu aceasta are loc scăderea de 1,6-2,2 ori a capacităţii antioxidante a serului sangvin şi de 1,7-3,0 ori a concentraţiei plasmatice a acizilor graşi polinesaturaţi. Formarea radicalilor toxici şi deficitul acizilor graşi polinesaturaţi conduc la dereglarea funcţiei de barieră a membranei celulare. Dereglarea funcţiei de barieră a membranei celulare conduce la funcţionarea inadecvată a canalelor ionilor de Ca^{2+} şi Na^{-}, K^{-}, Mg^{2+}. Fluxul masiv al ionilor de Ca^{2-} în celulă produce schimbări ireversibile ale celulei, precum sunt foametea energetică şi moartea celulei, pe de o parte, şi, pe de altă parte, contractura musculară suplimentară şi vasospasmul. Contracţiile tonico-clonice ale muşchilor scheletali, cauzate de fluxul masiv al ionilor de Ca^{2-} înăuntrul celulei prin membrana afectată, posibil, conduc la declanşarea convulsiilor eclamptice. În favoarea acestei teorii vorbeşte administrarea cu succes în scop anticonvulsivant la aceste paciente a ionilor de Mg^{2-}, care sunt antagonişti ai ionilor de Ca^{2-}. Leziunile de reperfuzie sunt în mare măsură responsabile de apariţia unor disfuncţii/leziuni ale diverselor organe (plămân, rinichi, cord, ficat, intestin, sistem nervos etc.).

Teoria dereglării metabolismului acizilor graşi explică apariţia dezoxiei tisulare cu dezvoltarea disfuncţiei/insuficienţei multiple de organe din cadrul sindromului HELLP. Din acestă

cauză ne-am propus să studiem acele repercusiuni ale intoxicației endogene care au loc la nivelul diferitor organe şi sisteme.

Schimbări fiziologice induse de sarcină

Modificările sistemului respirator. Patologia respiratorie în sarcină şi naşterea implică un risc dublu, pentru viața mamei şi a fătului. Insuficiența pulmonară acută în timpul gravidității creşte rata mortalității materne până la 90% comparativ cu 50-60% în afara sarcinii. Incidența insuficienței pulmonare primare este destul de mică şi constituie în medie 5%, comparativ cu alte patologii asociate sarcinii. În majoritatea cazurilor ea apare secundar, fiind parte componentă a insuficienței multiple de organe. Sarcina induce schimbări fiziologice semnificative în fiziologia pulmonară, cu o importanță practică majoră prin necesitatea unei conduite particulare în timpul sarcinii şi la naştere. Apariția tahipneei, dispneei, este determinată de creşterea semnificativă a debitului respirator peste 50%, a ventilației alveolare cu 70%, creşterea în greutate, creşterea metabolismului bazal cu 14%. Presiunea parțială a CO_2 în sângele arterial şi venos scade datorită ventilației crescute. În medie CO_2 atinge 32 mm Hg (4,3 kPa), iar presiunea parțială a oxigenului atinge 105 mm Hg (13,7 kPa) şi rămâne stabilă pe parcursul întregii perioade de gestație. Dezvoltarea alcalozei este prevenită prin scăderea compensatorie a nivelului de bicarbonați serici. Doar atingerea nivelului hipocapniei sub 28 mm Hg (3,73 kPa) poate induce o alcaloză respiratorie, scăderea capacității reziduale funcționale, ca urmare a ridicării diafragmei de către uterul gravid şi de deplasarea coastelor. Creşterea consumului de O_2, scăderea hemoglobinei determină hipoxemia şi hipoxia tisulară relativă; creşterea reactivității muşchiului neted bronşic, a vascularizării şi edemului mucoasei căilor respiratorii superioare favorizează sângerările abundente nazofaringiene în timpul intubației, cu obstrucția căilor respiratorii superioare. Edemul feței, gâtului, corzilor vocale şi creşterea secreției glandelor salivare face dificilă intubația traheală, ventilația prin mască şi necesită folosirea unei sonde orotraheale mai mici ($6,5 \div 7$ mm). Vasoconstricția pulmonară produce o creştere a presiunii în

circuitul mic, care fiind combinată cu creşterea presiunii coloido-osmotice favorizează dezvoltarea edemului pulmonar.

Insuficienţa respiratorie acută pe parcursul sarcinii poate fi prezentă în patologiile obstetricale: eclampsie, sindromul HELLP, corioamnionită, pielonefrită acută, şoc hemoragic, hemotransfuzii masive, sepsis obstetrical. În perioada naşterii insuficienţa respiratorie acută se poate declanşa în urma patologiei pulmonare: acute (tromboembolia, embolia cu lichid amniotic, embolia venoasă cu aer, embolia grăsoasă, inhalarea de conţinut gastric sau de particule alimentare, sindromul ALI/ARDS, infecţiile pulmonare acute) sau cronice (astm bronşic, bronhopneumopatie obstructivă cronică, tuberculoză pulmonară, granulomatoză, sarcoidoză, fibroză cistică, terapie cu β-adrenergice, tocolitice).

Modificările sistemului cardiovascular. La femeia gravidă pe parcursul sarcinii survin multiple schimbări fiziologice. Odată cu creşterea volumului sangvin creşte şi fracţia de ejecţie a cordului. Spre sfârşitul ultimului trimestru el creşte cu 30-40%, comparativ cu perioada de până la sarcină. Metoda ecocardiografică a permis de a identifica faptul că la termenul sarcinii de 38-39 de săptămâni minut-volumul atinge 8,7 l/min., pe contul creşterii volumului-bătaie cu 35% şi mai puţin pe contul creşterii frecvenţei contracţiilor cardiace (15%). A fost înregistrată o scădere a rezistenţei vasculare periferice, ce conduce la apariţia tipului de circuit sangvin hiperchinetic. Pe parcursul sarcinii la femeia gravidă se schimbă dimensiunile şi poziţia cordului, fapt demonstrat electrocardiografic. El creşte în dimensiuni pe contul dilatării şi hipertrofiei camerelor cardiace. Dilatarea cordului în regiunea valvulei mitrale poate induce o uşoară regurgitare şi apariţia suflului sistolic. Devierea diafragmei în sus de către uterul gravid modifică plasarea cordului în aşa mod, încât apexul deviază în sus şi în exterior. Aceste schimbări se manifestă prin devierea axei electrice a cordului, depresia segmentului ST, adesea inversia sau aplatisarea undei T în derivata standard III. Deşi pe parcursul sarcinii survine suprasolicitarea cardiacă, la femeile sănătoase nu are loc epuizarea rezervelor cardiace, spre deosebire de cele cu cordul compromis. La pacientele cu preeclampsie şi sindromul

HELLP se dezvoltă cardiomiopatia disgravidică dilatativă, cu dilatarea pronunţată a tuturor camerelor cardiace. La aceste gravide se poate dezvolta insuficienţa cardiacă sau edemul pulmonar.

Volumul sangvin micşorat, rezistenţa vasculară periferică ridicată şi formarea trombilor în vasele microcirculatorii la aceste paciente duc la un deficit de irigaţie tisulară. Hipertensiunea arterială până la un moment este compensatorie, pompa cardiacă încercând să corecteze irigaţia/perfuzia periferică defectuoasă, prin creşterea forţei de contracţie a ventriculului stâng [1,3,4,92,93,94,138]. Mărirea contractibilităţii miocardice are loc cu scopul menţinerii unei presiuni de perfuzie normală în fazele iniţiale. Creşterea presiunii sângelui reprezintă un mijloc de asigurare a unei presiuni de perfuzie adecvate în condiţiile vasospasmului generalizat, deci este privit ca un mecanism de compensare. La un şir de paciente, odată cu progresarea maladiei, indicele cardiac poate să se reducă substanţial. Pe fundal de debit cardiac micşorat tensiunea arterială poate să fie normală sau puţin crescută. Acest fapt deseori conduce spre o subestimare a severităţii patologiei. Gradul hipertensiunii arteriale nu tot timpul corelează cu gradul de severitate. Însă pe un fundal tensional puţin elevat se dezvoltă diverse complicaţii foarte periculoase ale sindromului HELLP, aşa cum sunt: delivrenţa de placentă, sindromul CID, accesul eclamptic etc. [3,92,94].

Ficatul a fost considerat în Antichitate posesorul puterilor vieții și sălașul sufletului. Complexitatea fenomenelor biochimice care au loc în ficat au etichetat acest organ drept *„laboratorul central al organismului"*. Ficatul are peste 500 de funcții, unele atât de complexe, încât fără ficat nu se poate trăi și nu există un aparat sau sistem care poate înlocui toate funcțiile ficatului (cum există dializa în bolile de rinichi sau inima artificială în bolile de inimă). Ficatul este sediul formării fondului metabolic comun al unor elemente, care, activate enzimatic, participă la sinteza constituenților proprii specifici fiecărui organism. La nivelul lui se desfășoară procese biochimice pentru transformarea substanțelor străine (medicamente, substanțe chimice) în produși netoxici

(Batagol R., 1980). El este un depozit pentru glicogen, proteine, vitamine A, D, E, K, B_{12} și oligoelemente. În acest organ are loc sinteza și secreția de bilă, produs important în digestie și absorbția unor substanțe nutritive și vitamine. În bolile de ficat, această funcție este dereglată, excreția substanțelor prin bilă este perturbată, iar bila de proastă calitate asigură o digestie nesatisfăcătoare, ce poate genera balonare, diaree și modificarea scaunelor. Existența bilei este extrem de importantă mai ales în digestia grăsimilor. Ficatul participă la digestie, în deosebi în procesul de absorbție intestinală. Prin excreția biliară are loc eliminarea produșilor endo- și exogeni. Ficatul contribuie la menținerea homeostaziei sangvine: a volemiei (secundar sintezei de albumină incriminată în generarea presiunii coloido-osmotice); glicemiei; echilibrului dintre coagulare și fibrinoliză. Ficatul ia parte la fagocitoză și la sinteza de imunoglobuline, intervenind în păstrarea rezistenței organismului la infecții [13]. Specifice și excluziv hepatice sunt o serie de procese biochimice: gluconeogeneza, catabolismul galactozei, sinteza acizilor biliari, sinteza proteinelor sangvine, sinteza lipoproteinelor, cetogeneza, ureogeneza, procesele biochimice implicate în inactivarea substanțelor străine, sinteza de glucoză din acid lactic (de aceea la bolnavii cu ciroză scade glicemia și este nevoie de perfuzii cu glucoză).

Volumul sangvin în disfuncție hepatică crește cu 10-20% peste normal. Volumul intravascular poate fi totuși scăzut datorită formării continue de ascită sau tratamentului cu diuretice. Restabilirea volumului prin administrarea rapidă intravenoasă de lichide, inclusiv sânge, trebuie făcută cu grijă, deoarece poate provoca încărcare intravasculară, în special când disfuncția miocardică este evidentă. Hiponatriemia este frecventă și greu de corectat preoperator, deoarece retenția de apă este datorată activității hormonului antidiuretic, excreției renale deficitare sau deficitului de sodiu indus prin tratament.

Depleția potasiului din organism se datorează tratamentului cu diuretice, aportului insuficient și pierderilor continue prin vărsături și diaree. Dezechilibrele acido-bazice în disfuncție

hepatică, primar sunt cauzate de factori extrapulmonari: hipoxia tisulară, şunt arterio-venos, tulburări metabolice, hiperaldosteronism, vărsături și diaree, insuficienţa mecanismului renal de compensare a devierilor acido-bazice; care ne sugerează activarea mecanismelor biologice de corecție a EAB: respirator (terapie respiratorie) și renal (terapia eferentă). Deficitul imunonutritiv în disfuncție hepatică manifestat prin hipoproteinemie, limfopenie, pe fundalul metabolismului bazal crescut, facilitează fenomenul translocării bacteriene din intestin. Rinichiul, prin rolul său complex în asigurarea homeostazei hidro-electrolitice și acido-bazice, în special, precum și ca efector al celor mai diverse influențe hormonale, joacă un rol central în adaptarea organismului pentru sarcină. Rinichii sunt bilateral măriţi în volum, diametrul longitudinal crește cu circa 1 cm. Este consecinţa creşterii fluxului sangvin, cu distensia şi mărirea de volum a glomerulilor. Rinichiul gestant mimează hipertrofia compensatorie a unui rinichi după nefrectomie unilaterală.

Ureterele sunt dilatate, în special din dreapta, consecinţa compresiei exercitate de uterul gravid, cât și a unor mecanisme hormonale complexe. Musculatura netedă a ureterelor este hipertrofiată (volumul urinar retenţionat poate ajunge la 20÷300 ml). Fluxul sangvin renal şi filtrarea glomerulară crește cu 30-50% în cursul sarcinii. Fluxul plasmatic renal creşte în cursul sarcinii cu 50-85%, începând cu prima lună de sarcină. Se măreşte excreţia urinară a unor substanţe (uree, acid uric, creatinină, glucoză, aminoacizi, vitamine). Acidul uric sangvin scade precoce în sarcina normală, prin modificarea balanţei dintre secreţia activă şi reabsorbţia la nivel tubular. În sarcină crește relevant fluxul sangvin renal și filtrația renală, peste 100 litri de lichid suplimentar se filtrează prin aparatul tubular. În acelaș timp, funcția excretorie la gravide este redusă, acumulându-se lichide în organism.

Sarcina provoacă multiple modificări fiziologice ale organelor și sistemelor organismului femeei, care pe fundalul prezenței disfuncției/insuficienței hepatice acute pot constitui implicații dramatice în amplificarea insuficienței hepatice acute cu

precipitarea multiplelor complicații, inclusiv ale sindromului de disfuncție poliorganică [4].

La gravide are loc schimbarea nivelului progesteronului, la naștere atingând valori de 20 de ori mai înalte (este cunoscut efectul sedativ al progesteronului administrat), creșterea conținutului de opioide endogene (endorfinele au un nivel cu mult mai înalt). Acest fenomen argumentează sensibilitatea crescută la analgeticele locale în timpul nașterii. Sindromul de cava inferioară determină o dilatate a sistemului venos epidural majorând volumul sangvin în zona epidurală. Acest fenomen este însoțit de următoarele momente: diminuarea volumului lichidului cefalorahidian (LCR) în spațiul rahidian cu dislocarea lui spre cutia craniană, însoțit de creșterea presiunilor intracranene și în canalul cefalorahidian, micșorarea spațiului epidural cu creșterea presiunii în el, care induce creșterea cefalică a nivelului blocului anestetic și riscul de perforare a spațiului rahidian sau plasarea cateterului în venele dilatate cu întroducerea anestezicului în patulul vascular. De menționat că travaliul intens, de asemenea, ridică nivelul blocului epidural. Insuficiența pulmonară acută crește rata mortalității materne în sarcină pînă la 90%, comparativ cu 50-60% în afara sarcinii. Incidența insuficienței pulmonare primare este destul de mică, comparativ cu alte patologii ce se asociază sarcinii, constituind în mediu 5%. În marea majoritate a cazurilor ea apare secundar, în calitate de component al insuficienței poliorganice. Fiziologia pulmonară este considerabil modificată în sarcină, ridicând problema conduitei particulare în timpul sarcinii și la naștere.

Modificările sistemului de coagulare. În cazul unei sarcini fiziologice crește nivelul inhibitorilor factorilor de activare a plasminogenului (PAI-1), scade nivelul factorilor tisulari de activare a plasminogenului (t-PA), crește nivelul inhibitorilor de fibrinoliză activat de trombină (TAFI – engl.: *trombin activable fibrinolysis inhibitor*), care de rând cu alte modificări ale hemostazei (creșterea concentrației factorilor de coagulare, scăderea nivelului de antitrombină III, proteină C, proteină S) asigură o hemostază adecvată în timpul nașterii [166, 174]. În

cazul sindromului HELLP are loc activarea factorilor tisulari de activare a plasminogenului (t-PA) cu dereglarea hemostazei la nivel sistemic sau local, la nivelul placentei cu activarea coagulării intravasculare. La gravide, în astfel de condiţii, chiar şi o hemoragie, care puţin depăşeşte pierderile sangvine fiziologice, poate conduce la decompensarea hemostazei şi dezvoltarea sindromului CID acut, care pune în pericol viaţa mamei.

Comparativ cu statutul normal din sarcină al sistemului de coagulare în cazul gestozelor tardive are loc hipercoagulabilitatea compensată prin activarea endotelială şi plachetară, precum şi formarea exagerată a trombinei. Activarea endotelială precede semnele clinice ale preeclampsiei, astfel încât creşterea concentraţiei plasmatice a fibronectinei poate fi detectată prin probele de laborator cu aproximativ patru săptămâni inainte de debutul simptomatologiei. Activarea plachetară este precoce. Prin aderarea trombocitelor la peretele vascular lezat şi agregarea lor ulterioară se formează trombusul alb. Agregarea plachetară poate fi accentuată sau inhibată în diverse stări patologice.

Coagulopatia din bolile hepatice rezultă din:

– eliberearea în cursul secreţiei plachetare a PAI-1.

Plachetele sangvine se implică în menţinerea integrităţii peretelui vascular, îndeplinind funcţia angiotrofică. Trombocitul aprovizionează endoteliul cu metaboliţi ai acidului arahidonic şi furnizează factori de creştere (PLGF, TGF), care sporesc viabilitatea celulelor endoteliale.

În cadrul sindromului HELLP numărul de trombocite scade fie prin consum, fie prin distrucţia în procesul de microtromboză. Diminuarea numărului de plachete se corelează cu creşterea markerilor hipercoagulabilităţii. Apare şi o importantă activare leucocitară (reacţie inflamatorie), care generează afectarea sistemică a endoteliului. Formarea excesivă de trombină este în acest stadiu echilibrată prin activarea inhibitorilor săi, care sunt repede consumaţi. Apoi, în urma epuizării sistemului fibrinolitic, apar semnele clinice de microtromboză (ischemia în regiunea occipito-temporală (eclampsia), zonele de hipoxie hepatică şi placentară cu apariţia retardului de dezvoltare intrauterină a fătului

etc.), care semnifică decompensarea stadiului de hipercoagulabilitate precedentă, care este caracteristică sindromului HELLP.

Scăderea concentraţiei fibrinogenului şi creşterea nivelului produşilor de degradare a fibrinei sunt frecvent asociate între ele, iar excesul de formare a trombinei şi fibrinei este acompaniată de o distrucţie microangiopatică a hematiilor şi plachetelor, ajungându-se, astfel, la o hemoliză accentuată şi o trombocitopenie marcată. Exista o corelaţie între gravitatea clinică maternă şi fetală, pe de o parte, şi scăderea activitaţii inhibitorilor fiziologici de cealaltă parte.

Deci, la baza sindromului HELLP stau mecanismele de dereglare a tonusului şi permeabilităţii vasculare (vasospasmul şi pierderile capilare), activarea neutrofilelor, dereglarea bilanţului citokinelor (creşterea IL-10, IL-6-receptor şi scăderea esenţială a TGF-β_3, CCL18, CXCL5 şi IL-6) [33], depunerea de fibrină şi formarea microtrombilor în vasele capilare ale microcirculaţiei, creşterea inhibitorilor-activatori ai plasminogenului (PAI-1) [11,33,100], dereglarea metabolismului acizilor graşi.

Structura sindromului HELLP la femei în perioada perinatală

Pe parcursul anilor 2009-2011, în Centrul Perinatologic al IMSP (Instituţia Medicală Sanitară Publică) SCM (Spitalul Clinic Municipal) nr. 1 au născut 23 492 de femei, majoritatea lor trecând fără complicaţii prin perioada de graviditate, naştere şi lăuzie. La 401 gravide (1,71±0,08%) a fost stabilit diagnosticul de preeclampsie severă cu toate criteriile de diagnostic ale acestei complicaţii grave a sarcinii şi la 4 paciente (0,02±0,008%) s-a dezvoltat tabloul clinic al eclampsiei. Din 23 492 de gravide care au născut, diagnosticul de sindrom HELLP a fost stabilit la 55 de paciente (0,23±0,03%). Pe parcursul anilor 2009-2010 diagnosticul de sindrom HELLP a fost stabilit la un număr mic de paciente (anul 2009 – 4 bolnave sau 0,05±0,02% din numărul total de gravide, 2010 – 6 bolnave sau 0,08±0,03% din numărul total de gravide), fiind depistată, ca de obicei, clasa HELLP1 forma completă, însoţită de multiple complicaţii grave. Celelalte clase şi

forme incomplete ale sindromului HELLP nu au fost diagnosticate. În urma studierii retrospective a fişelor de observaţie medicală sindromul HELLP a putut fi stabilit la un număr mai mare de paciente. Astfel, în anul 2011, pe lângă datele statistice oficiale, conform datelor fişelor de observaţie medicală şi în baza semnelor clinice şi de laborator clasice pentru sidromul HELLP, acest diagnostic a fost stabilit încă la 41 de paciente (în total 45 de paciente), frecvenţa diagnosticării sindromului HELLP atingând valoarea de 0,57±0,08%.

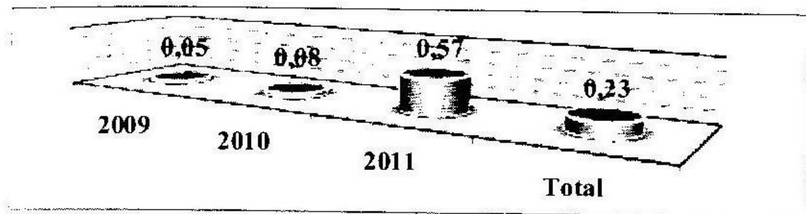


Fig. 1.1. *Frecvenţa diagnosticării sindromului HELLP (anii 2009-2011) (%)*

Din numărul total de paciente cu preeclampsie şi eclampsie, sindromul HELLP a constituit 12,84±1,66% (Figura 1.2).

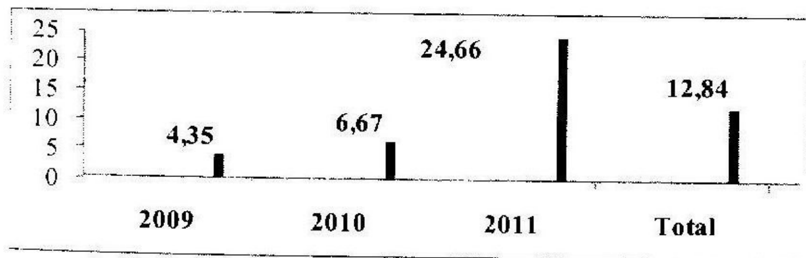


Fig. 1.2. *Frecvenţa sindromului HELLP raportată la numărul de preeclampsii severe (%)*

Analiza datelor ce ţin de paritatea pacientelor diagnosticate cu sindromul HELLP a constatat că primigestele constituie 31 (56,36±6,69%) de cazuri, iar multigeste – 24 (43,64±6,69%) de cazuri. În structura multigestelor, multiparele constituie 83,33±7,61%, iar în structura primigestelor predomină

semnificativ ($p<0,05$) primiparele – 64,29±9,06%. Conform datelor din Tabelul 1.2, printre pacientele cu sindromul HELLP predomină relevant ($p<0,01$) primiparele.

Tabelul 1.2. *Datele despre paritatea pacientelor cu sindromul HELLP*

Primipare		Multipare		P
abs.	$P_1 \pm ES_1\%$	abs.	$P_2 \pm ES_2\%$	
35	63,64±6,49%	20	36,36±6,49%	<0,01

Legendă: P – probabilitatea statistică; ES% – eroare statistică.

Datele studiului nostru au scos în evidenţă un şir de stări patologice preexistente sau asociate sarcinii, care au favorizat declanşarea sindromului HELLP ori apariţia complicaţiilor grave la nivelul organelor sau sistemelor afectate (Tabelul 1.3).

Tabelul 1.3. *Patologiile extragenitale asociate sau preexistente sarcinii la pacientele cu preeclampsie severă sau sindromul HELLP*

Patologii			Sindromul HELLP (n_1=55)		Preeclampsie severă (n_2=405)		RP	95% IÎ
			abs.	$P_1 \pm ES_1\%$	abs.	$P_2 \pm ES_2\%$		
Preexistente sarcinii	Somatice	HTA	9	16,36 ±4,99	61	15,06 ±1,78	1,1033	0,6136-2,3699
		Boală ulceroasă	3	5,45 ±3,06	8	1,97 ±0,69	2,8630	0,0883-0,9594
		Pielonefrită cronică	10	18,18 ±5,20	257	63,46 ±2,39	0,1280	0,6109-2,6729
		Consecinţele TCC	3	5,45 ±3,06	8	1,59 ±0,06	2,8630	0,0883-0,9594
		Boală varicoasă	12	21,82 ±5,57	36	8,89 ±1,41	2,8605	0,831-3,3544
		Boală avortivă	36	65,45 ±6,41	105	25,93 ±2,18	5,4135	2,9752-9,85
		Diabet zaharat	0	0	44	10,86 ±1,55	0	
		Bronşită cronică	1	1,82 ±1,81	20	4,94 ±1,08	0,3565	0,0469-2,7103
		Astm bronşic	3	5,45 ±3,06	38	9,38 ±2,09	0,5572	0,166-1,87

	Hepatite virale	7	12,73 ±4,49	69	17,04 ±1,87	0,7101	0,3083-1,6354
Asociate sarcinii	Pielonefrită acută	34	61,82 =6,55	97	23,95 ±4,27	5,1409	2,85-9,2733
	IRVA	15	27,27 =6,00	57	14,07 ±1,73	2,2895	1,1879-4,4129
	Pneumonie	6	10,91 =4,20	8	1,97 ±0,69	6,0765	2,024-18,2427

Legendă: RP – Raportul probabilităţii; IÎ – Intervalul de încredere.

Pornind de la datele acumulate se poate concluziona că dintre patologiile extragenitale asociate sau preexistente sarcinii, factori de risc în dezvoltarea sindromului HELLP pot fi: boala ulceroasă (RP=2,8630, 95% IÎ=0,5137-2.3700), consecinţele TCC (traumatismului craniocerebral) (RP=2,3549, 95% IÎ=0,0883-0,9594), boala varicoasă (RP=2,8605, 95% IÎ=0,831-3,3544), boala avortivă (RP=5,4135, 95% IÎ=2,9752-9,85), pielonefrita acută (RP=5,1409, 95% IÎ=2,85-9,2733), IRVA (RP=2,2895, 95% IÎ=1,1879-4,4129), pneumonia (RP=6,0765, 95% IÎ=2,024-18,2427).

S-a determinat, că sindromul HELLP s-a dezvoltat la 39 (70,91±6,12%) de paciente cu preeclampsie severă, la 4 (7,27±3,50%) bolnave cu eclampsie, la 8 (14,54=22,59%) lăuze după hemoragie masivă şi la 4 (7,27±3,50%) gravide cu infecţii severe (pneumonie cu evoluţie severă sau pielonefrită acută).

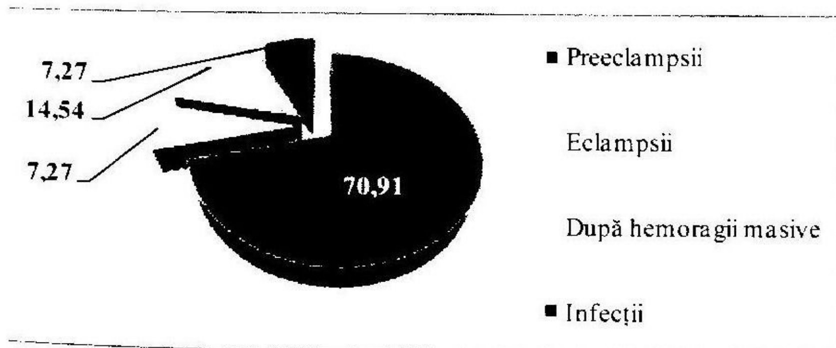


Fig. 1.3. *Structura sindromului HELLP în funcţie de cauză (%)*

Conform datelor din Figura 1.3, sindromul HELLP în majoritatea cazurilor – 78,18±5,57%, este consecinţă a preeclampsiei severe, dar se întâlneşte şi în urma altor stări patologice în obstetrică – hemoragii (RP=2,2686, 95% IÎ=1,0801-4,7649) sau infecţii grave (Tabelul 1.3).

Sindromul HELLP a fost depistat în perioada pre-partum la 43 (78,18±5,57%) de gravide, iar la 12 (21,82±5,57%) femei diagnosticul a fost stabilit în post-partum, odată cu apariţia complicaţiilor acestui sindrom. În perioada pre-partum sindromul HELLP complet a fost determinat la 9 (20,93±6,20%), iar incomplet sau pariţial – la 34 (79,07±5,64%) paciente. Dintre cele 12 lăuze la care diagnosticul de HELLP a fost stabilit în post-partum, 9 (75,0±12,5%) au prezentat semnele de sindrom HELLP complet şi 3 (25,0±11,18%) – incomplet.

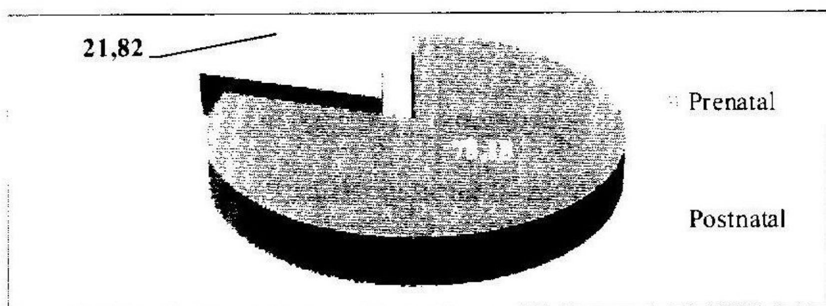


Fig. 1.4. *Perioada depistării primare a sindromului HELLP (%)*

Naşterea, posibil, fiind un factor de agravare a microangiopatiei diseminate, a schimbat coraportul dintre sindromul HELLP complet şi incomplet: dacă în perioada pre-partum HELLP complet era la 20,93±6,20% din paciente, în post-partum acest indice a crescut până la 60,00±6,60%. Datele din Figura 1.5 demonstrează că **în perioada prenatală** la gravidele diagnosticate cu sindromul HELLP predomină forma parţială ($p<0,001$) a acestui sindrom, iar **în perioada postnatală** a predominat semnificativ forma completă.

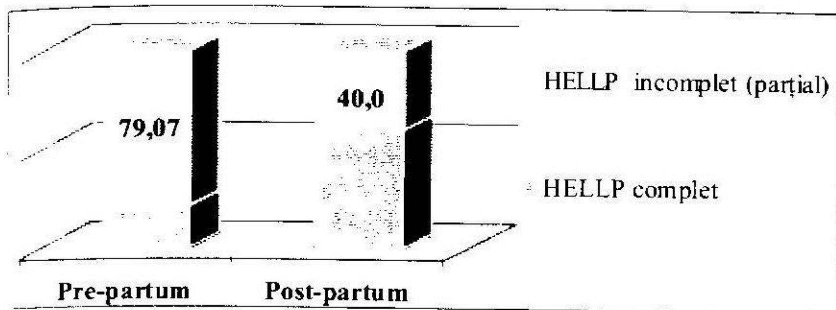


Fig. 1.5. *Evoluția formelor clinice (prenatal vs postnatal) (%)*

Prevenirea creşterii frecvenţei formei complete a sindromului HELLP **în perioada postnatală** rămâne pentru noi o problemă nerezolvată, care ne frământă în permanenţă. Dacă vom reuşi să descoperim acele posibilităţi, care vor împiedica evoluţia spre HELLP complet din HELLP parţial, posibil, vom reuşi să micşorăm mortalitatea maternă.

În perioada prenatală trombocitopenia ca monosimptom a fost stabilită la 16 (37,21±7,37%) femei, în asociere cu creşterea enzimelor hepatice sau hemoliză – la 18 (41,86±7,52%) femei. În perioada de lăuzie trombocitopenia ca monosimptom dispare, ulterior în permanenţă fiind însoţită de creşterea enzimelor hepatice şi/sau hemoliză.

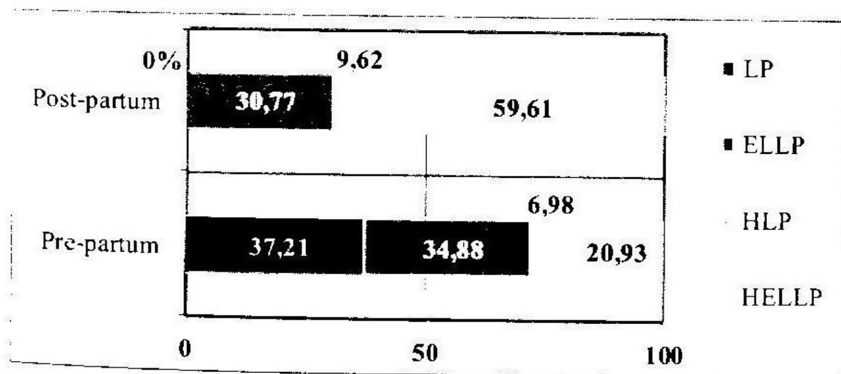


Fig. 1.6. *Asocierea criteriilor de diagnostic (prenatal vs postnatal) (%)*

S-a constatat, că în perioada prenatală în cadrul sindromului HELLP predomină gravidele cu HELLP3 incomplet – 25 (58,14±7,46%). Forma cea mai severă, HELLP1 complet, până la naştere nu a fost constatată. Naşterea a agravat starea pacientelor din studiu. Numărul bolnavelor cu forma completă a crescut de 2,9 ori şi a ajuns la 33 (60,00±6,60%): dintre cele cu HELLP1 – 12 (36,36±8,37%), cu HELLP2 – 15 (45,45±8,67%), cu HELLP3 – 6 (18,18±6,71%) femei. Numărul pacientelor cu HELLP2 complet a crescut de 2,12 ori (Figura 1.7).

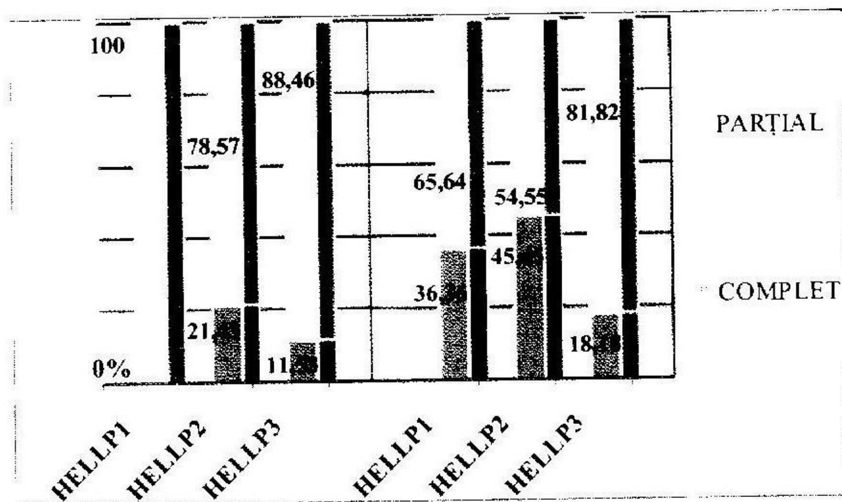


Fig. 1.7. *Corelaţiunea dintre formele clinice ale sindromului HELLP (prenatal vs postnatal) (%)*

Astfel, am detrminat că trombocitopenia, stabilită la toate pacientele cercetate, este un factor-cheie în identificarea diagnosticului şi tacticii terapeutice în cadrul sindromului HELLP. **În perioada prenatală** predomină semnificativ clasa HELLP3 incomplet (parţial) ($p<0,001$), formele severe ale acestui sindrom având o frecvenţă mai mică. **În perioada postnatală** coraportul formelor uşoară/severă ale sindromului HELLP este invers proporţional: relevant prevalează formele severe ($p<0,001$).

CAPITOLUL 2
CLINICA SINDROMULUI HELLP

Sindromul HELLP poate surveni în două circumstanţe diferite. Într-un caz el se poate suprapune pe o preeclampsie déjà existentă sau poate apărea acut în cadrul unei sarcini cu valori tensionale normale, revelând apoi starea de preeclampsie. Acest sindrom nu are niciun semn clinic specific decât datele specifice de laborator. Tabloul clinic al sindromului HELLP la pacientele din perioada prenatală în 90% din cazuri se suprapune pe manifestările preeclampsiei severe. Gravidele acuză dureri în hipocondrul drept sau dureri epigastrice, determinate de extensia capsulei hepatice şi a ischemiei intestinale, care nu provoacă senzaţia de arsură, nu se extinde la gât şi nu se cupează prin administrare de antacide (65-90%), slăbiciuni generale, disconfort (90%), greţuri şi vome (36-50%) uneori cu *„zaţ de cafea"*, cefalee (31%). Examinarea clinică confirmă sensibilitatea regiunii hipocondriale drepte (80%), dureri în mezogastru sau sub stern [119,120], prezenţa icterului (5%), hipertransaminazemiei (90-100%), hiperbilirubinemiei (57%), prezenţa adaosului ponderal patologic prin edeme (50-60%), hipertensiune arterială, care în 10-15% din cazuri poate lipsi [34,35,41,44]. Semne generale prezente: astenie (100%), respiraţie nazală dificilă (100%), vertijuri (85-90%) hiperreflexie, agitaţie motorie [154]. Proteinuria, caracteristică preeclampsiei severe, poate fi absentă. Despre afectarea sistemului ocular denotă prezenţa spasmului arterial, dezlipirea retinei [119]. Unele paciente sunt asimptomatice [154].

Барсуков А.Н., Пересада О.А., Одинцова Н.А. (2008) propun următoarele criterii de laborator pentru caracterizarea sindromului HELLP: hipertransaminazemie (AlAt > 200 U/l, AsAt > 70 U/l, LDH > 600 U/l); trombocitopenie ($< 100\times10^3/mm^3$); hemoliză (prezenţa hemoglobinei libere în ser şi în urină); scăderea nivelului de antitrombină III (mai puţin de 70%); hiperbilirubinemie; creşterea timpului de trombină şi APTT; scăderea nivelului fibrinogenului mai jos de 2,0 g/l; hipoglicemie; creşterea nivelului azotemiei [156]. Datele citate pot induce în

eroare la stabilirea precoce a diagnosticului de sindrom HELLP şi necesită diferenţiere de Distrofia Acută Adipoasă Hepatică de Sarcină.

Alţi autori susţin că niciunul din semnele clinice nu este patognomonic sindromului HELLP şi diagnosticul se stabileşte în baza prezenţei anemiei hemolitice, a creşterii nivelului enzimelor hepatice (AsAt > 70 U/l, LDH > 600 U/l) şi a trombocitopeniei. Markerii apar inaintea semnelor clinice de preeclampsie. Analizele de laborator adesea precedează apariţia semnelor clinice evidente [88,94,112,156]. Deşi datele clinice estimate de autori sunt nespecifice şi generale, am hotărât în cadrul studiului nostru să scoatem în evidenţă acele manifestări clinice, care au o frecvenţă mai mare şi ar purea suspecta dezvoltarea sindromului HELLP deja de la internare. Controversele în valorile criteriilor de laborator enumerate mai sus ne-au impus să iniţiem studiul şi cercetarea nivelului AsAt şi AlAt la care poate fi diagnosticat acest sindrom.

Anemia hemolitică se face prezentă prin determinarea în frotiul sangvin a porţiunilor de eritrocite distruse (schizocite, celule triangulare), a acidozei metabolice, a creşterii nivelului LDH şi a bilirubinei pe contul fracţiei indirecte – markeri ai hemolizei. Doar la 10% dintre femei poate fi determinată macroscopic hemoglobinemia şi hemoglobinuria. Indicele de laborator precoce şi specific pentru hemoliza intravasculară este nivelul de haptoglobină mai jos de 1 g/l.Nivelul crescut al fermenţilor ficatului (AlAt, AsAt şi glutation-S-transferaza (α-GST)) este semnul precoce de afectare hepatică, precum şi un indiciu al severităţii evoluţiei sindromului HELLP.

Semnul caracteristic de bază al sindromului HELLP este trombocitopenia, cel mai important factor în prognosticul sindromului HELLP, care este prezent în toate cazurile diagnosticate cu HELLP. Dar nu este clar, care este acel nivel de trombocitopenie – $100\times10^3/mm^3$ sau $150\times10^3/mm^3$ – care ar suspeca o eventuală instalare a sindromului HELLP. Nivelul de trombocitopenie şi variaţiile lui în diferite perioade de sarcină vor fi evaluate de noi în studiul iniţiat. Scăderea maximă a numărului

de trombocite are loc progresiv în primele 24-48 de ore după naştere [83], cu revenirea instantanee la normal pe parcursul a 6-8 zile. Chandran et al. au observat în mai multe cazuri fenomenul rebond, când fenomenul de trombocitopenie este înlocuit cu trombocitoză reactivă ($680 \times 10^3/mm^3$). Nivelul normal al plachetelor se restabileşte timp de şase săprămâni. Conform datelor din literatură, nivelul şi gradul de progresie al trombocitopeniei corelează direct cu apariţia complicaţiilor hemoragice şi gravitatea sindromului CID, despre asocierea căruia denotă creşterea nivelului produşilor de degradare a fibrinei/fibrinogenului [150]. Deficitul factorilor anticoagulanţi (antitrombină III, heparină endogenă), care este direct proporţional cu gravitatea preeclampsiei, conduce la dereglări severe de microcirculaţie în organe şi stă la baza evoluţiei sindromului CID cronic. În sarcina fiziologică, după cum am menţionat mai sus, apar o multitudine de modificări care asigură hemostaza adecvată în timpul travaliului [166, 174]. În cadrul sindromului HELLP, dereglările hemostazice la nivel local şi sistemic conduc la decompensare, chiar şi la o hemoragie care puţin depăşeşte pierderile sangvine fiziologice şi în 5-56% din cazuri se dezvoltă sindromul CID.

Consecinţă a afectării generalizate a endoteliului, a trombocitopeniei şi a sindromului CID sunt delivrenţa de placentă (9-25%), hemoragiile intraabdominale (20-25%), hemoragiile cerebrale (5%) [94], insuficienţa renală acută (7-36%), decolarea retinei [88]. Ascita pronunţată este apreciată cu 4-11%, edemul pulmonar necardiogen cu semne de afectare pulmonară şi detresă respiratorie – cu 3-10% din cazuri. Incidenţa sufuziunilor sangvine în suprarenale, rinichi, intestin, pancreas şi splină variază de la 1,5% până la 40% din cazuri [88] şi este în dependenţă directă de gravitatea coagulopatiei (trombocitopenie, deficitul factorilor complexului protrombinic). Mai rar se declanşează eclampsie (4-9%), edem cerebral (1-8%), hematom subcapsular al ficatului (0,9-2%) şi ruptura ficatului (1,8%) [118].

Pentru afectarea sistemului nervos central este caracteristic sindromul de leucoencefalită posterioară reversibilă (descris pentru

prima dată în 1996 de Hinchey J. et al.) [55].]. Manifestările clinice sunt: durerile de cap, alterarea stării mentale, letargia şi somnolenţa, eventual, care progresează spre confuzie şi comă, convulsii, vedere înceţoşată, hemianopsie, dereglări vizuale (acufene), orbire corticală, adesea edem papilar, hemoragii şi exsudate la examenul fundului de ochi, presiunea intracraniană ridicată. La imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) a creierului sunt definite zone de edem. Aceste simptome tind să se rezolve după o perioadă de timp, deşi, uneori, persistă tulburări vizuale.

Sindromul HELLP este cauza insuficienţei hepatice acute în obstetrică prin atacul sistemului CD95-L, pe de o parte, şi severitatea preeclampsiei [Martin J.N. et al., 1990], pe de altă parte. Insuficienţa hepatică este una dintre cele mai grave complicaţii la gravide cu rata înaltă a mortalităţii materne şi perinatale, care atrage asupra sa atenţia medicilor de mai multe specialităţi [63,72,75,86,87,121,143]. Chiar în cazul evoluţiei normale în sarcini au loc schimbări funcţionale semnificative din partea ficatului: scade nivelul albuminei serice, al antitrombinei III, al proteinei C, al proteinei S, al haptoglobinei, creşte fosfataza alcalină, fibrinogenul, α_1-, α_2-, β-globulinele, ceruloplasmina, transferrina, acizii biliari [72,73,75].

În cazul sindromului HELLP evoluţia se agravează prin apariţia unor astfel de complicaţii ca hematomul subcapsular al ficatului, localizat în 75% din cazuri, în lobul drept, şi ruptura ficatului. Metoda de tratament a acestei patologii devine transplantul de ficat [151]. Disfuncţia/insuficienţa hepatică la pacientele cu sindromul HELLP, responsabilă de carenţa imuno-nutritivă cu nivelul scăzut al albuminei serice, limfopeniei şi neutropeniei, este asociată cu o rată înaltă a complicaţiilor toxico-septice. Astfel, este evidentă importanţa diagnosticării precoce a semnelor de afectare a ficatului în timpul sarcinii. Complicaţiile perinatale ale sindromului HELLP includ retardul dezvoltării intrauterine a fătului (38-61%), naşterea prematură (70%), asfixia la naştere (5,6%), trombocitopenia nou-născutului (15-50%), enterocolita necrotică (6,2%), sindromul de detresă respiratorie (5,7-40%), leucopenia (21%), neutrofilia (33%), hemoragiile

cerebrale (12,5%), iar mortalitatea perinatală variază de la 7,4% până la 39% [88]. Din cauza variabilităţii manifestărilor clinice şi a simptomatologiei nespecifice, se stabileşte diagnosticul şi se iniţiază terapia intensivă cu mare întârziere. Toate cele expuse mai sus demonstrează că evoluţia favorabilă a sindromului HELLP este influenţată de diagnosticarea precoce şi rezolvarea neîntârziată a sarcinii.

Clinica sindromului HELLP în perioada perinatală

În studiul dat am avut tentaţia de a determina semnele şi sindroamele clinice prezente la pacientele cu sindromul HELLP şi, în vederea prognozării evoluţiei ulterioare, scoaterea în evidenţă a unor legităţi.

Manifestările clinice ale sistemului cardiovascular. **Perioada prenatală.** La gravidele cu sindromul HELLP stabilit în perioada prenatală au fost prezente multiple semne clinice, care au atestat perturbări în sistemul cardiovascular. Hipertensiunea arterială a fost estimată la 46 (83,64±4,99%) din paciente. Hipertensiunea arterială, încadrată în valorile Hipertensiunii Induse de Sarcină (HTIS), s-a înregistrat la 18 (39,13±7,19%) dintre aceste femei. HTAs, caracteristică preeclampsiei severe, a fost remarcată la 15 (27,27±6,00%) paciente din studiu, dintre care la 2 (3,64±2,52%) au atins valori critice de peste 180 mm Hg. Presiunea arterială diastolică a avut următoarele valori: la 30 de paciente (54,55±6,71%) ea a depăşit cifrele de 90 mm Hg. TAd peste 110 mm Hg, caracteristică preeclampsiei severe, a fost înregistrată la 15 femei, cea ce reprezintă 27,27±6,00%. La o singură bolnavă la momentul spitalizării s-a constatat TA = 90/50 mm Hg, cu tahicardie 120 bătăi/min. Ulterior, după iniţierea terapiei intensive, valorile tensiunii arteriale au crescut la cifrele 160/90 mm Hg. Puseul de hipotensiune a fost un semn de şoc hipovolemic, pe fundalul pneumoniei bilaterale. Mai mult de jumătate din pacientele din studiu (67,27±6,33%) au prezentat dereglări de ritm şi conducere cardiacă, dintre care 3 (8,11±4,48%) femei au prezentat extrasistole ventriculare, 5 (13,51±5,62%) – supraventriculare, 11 (29,73±7,51%) – aritmie sinusală, 9

(24,32±7,05%) paciente – semne de bloc atrioventricular parţial, 36 (65,45±6,41%) femei – tahicardie. Bradicardia a fost stabilită doar la o gravidă cu eclampsie (Tabelul 2.1).

Tabelul 2.1. *Caracteristica semnelor clinice cardiovasculare (prenatal)*

Semnele tabloului clinic		**n=55***		**P±ES%**
	Total	**n=46**		
		abs.	**P±ES%**	
Hipertensiune, mm Hg	TAs 120÷140	13	28,26±6,64	83,64±4,99
	TAs = 140÷160	18	39,13±7,19	
	TAs = 160÷180	13	28,26±6,64	
	TAs ≥ 180	2	4,35±3,07	
	TAd = 90÷100	6	13,04±4,96	
	TAd = 100÷110	9	19,57±5,85	
	TAd ≥ 110	15	32,61±7,36	
Hipotensiune, mm Hg	Moderată	2		3,64±2,52
Dereglări de ritm şi conductibilitate cardiacă		37		67,27±6,33
Tahicardie		36		65,45±6,41
Bradicardie		1		1,82±1,81

Legendă: * - au fost incluse şi pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP postnatal.

Studiul perturbărilor cardiovasculare în funcţie de gradul de severitate a sindromului HELLP este reflectat în Tabelul 2.2. În HELLP3 valorile tensiunii arteriale sistolice la majoritatea pacientelor – 22 (84,61±7,08%) – sunt caracteristice hipertensiunii arteriale gestaţionale sau preeclampsiei uşoare. La pacientele cu HELLP2 se observă o repartizare uniformă a pacientelor cu hipertensiune arterială sistolică – dintre ele 7 (50,0±13,36%) gravide au manifestat un nivel sporit de agresivitate a sindromului hipertensiv, valorile tensionale depăşind limitele de peste TA > 160/110 mm Hg. Dintre ele la 6 (42,86±13,22%) paciente TA a depăşit nivelul critic de 180/110 mm Hg.

Deşi la 7 (26,92±8,69%) paciente TAs a fost apreciată în limitele a 120÷140 mm Hg, la explorarea minuţioasă a anamnezei acestor bolnave s-a demonstrat că 4 (57,14±18,70%) din ele în presarcină prezentau valorile tensiunii arteriale sistolice 80÷90 mm Hg. Pacientele cu HELLP1 au manifestat o hipertensiune arterială

severă (peste 180/120 mm Hg), cu excepţia unei bolnave, care a fost internată cu hipotensiune arterială moderată. Investigaţia clinic minuţioasă a constatat prezenţa la această femee a semnelor de şoc hipovolemic: tegumentele palide, marmorate, PVC < 0 cm H_2O, diureza 0,5 ml/h. Ulterior s-a depistat cauza hipovolemiei: greţuri, vome, inapetenţă pe fundalul pneumoniei septice bilaterale. Deci sindromul HELLP cu evoluţie severă (clasa 1 sau 2) este caracterizat printr-o agresivitate sporită a sindromului hipertensiv. Ultima este responsabilă de dezvoltarea **în perioada prenatală** a cardiomiopatiei dilatative disgravidice la 7 (16,28±5,62%) femei cu sindromul HELLP, între ele 3 (42,85±18,70%) gravide, toate cu HELLP2, au declanşat edem pulmonar cardiogen. Derglările ritmului cardiac manifestate prin pusee de tahicardie sinusală, extrasistole ventriculare, blocade ale fasciculului His de diferit grad au fost stabilite la 15 (57,69±9,69%) gravide cu HELLP3 şi la toate pacientele cu sindromul HELLP1 şi HELLP2.

Tabelul 2.2. *Caracteristica manifestărilor cardiovasculare (prenatală)*

Semnele clinice		Perioada prenatală (n=43)			X^2	P*
		HELLP1 (n_1=3)	HELLP2 (n=14)	HELLP3 (n_3=26)		
Hiper-tensiune, mm Hg	TAs = 120÷140	0	4	7	0,84	•
	TAs = 140÷160	0	3	15	4,20	•
	TAs = 160÷180	2	5	4	3,81	•
	TAs > 180	0	2	0	4,15	•
	TAd = 90÷100	0	4	2	4,58	•
	TAd = 100÷110	0	4	8	0,92	•
	TAd ≥ 110	2	6	9	0,33	•
Hipotensiune, mm Hg		1	0	0	2,18	•
Aritmie		3	14	15	2,48	•

Legendă: X^2 – statistica variaţională, * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05.

În perioada postnatală la pacientele cu sindromul HELLP se constată la toate hipertensiune arterială, pe toată perioada aflării în staţionar. În primele 48 de ore de la naştere se constată un sindrom hipertensiv sever la majoritatea – 40 (72,73±6,00%) de lăuze,

valorile presiunii arteriale sistolice depăşind 140 mm Hg, cifre critice de TAs peste 180 mm Hg au fost remarcate la 6 (10,91±4,20%) lăuze, iar HTAs 160÷180 mm Hg – la 14 (25,45±5,87%) paciente. Însă după această perioadă se observă tendinţa spre micşorarea valorilor hipertensiunii sistolice. Presiunea arterială diastolică ne arată valori ridicate peste 100 mm Hg pe toată perioada de lăuzie la majoritatea femeilor – 33 (60,00±6,60%), ceea ce ne demonstrează menţinerea unui arteriolospasm sistemic nu numai în primele 48 de ore.

Dereglările ritmului cardiac au fost evidenţiate în perioada postnatală la pacienetele cu sindromul HELLP: în 56,36±6,69% din cazuri (31 de femei) se determină tahicardie paroxismală, care posibil este cauzată de hemoliză sau anemie posthemoragică. Odată cu rezolvarea sarcinii, în primele 48 de ore tahicardia a fost înregistrată la 31 (56,36±6,69%) de paciente, iar peste 48 de ore se mai menţinea la 26 (47,27±6,73%) de lăuze, preponderent la cele cu LPA/SDRA.

Bradicardia a fost remarcată la 4 (7,27±3,50%) paciente, posibil, cauzată de efectul sulfatului de magneziu şi edemul cerebral instalat, deoarece bradicardia a fost însoţită de cefalee chinuitoare, greţuri, vomă, edem al retinei. În perioada 48-72 de ore după naştere se începe o stabilizare a ritmului contracţiilor cardiace. O singură lăuză cu bradicardie a făcut pusee de fibrilaţie ventriculară cu stopuri cardiace repetate, care au fost resuscitate cu succes şi restabilit ulterior ritmul sinusal.

La 11 (20,0±5,93%) pacienete cu sindromul HELLP în perioada de lăuzie precoce a fost depistată cardiopatia dilatativă, posibil de origine disgravidică, documentată prin Eco-Doppler cardiac. La una din paciente cardiopatia dilatativă s-a dezvoltat pe fundalul unui viciu cardiac congenital. Dintre aceste paciente, 9 (16,36±4,99%) au prezentat semne de edem pulmonar cardiogen, manifestat prin insuficienţă respiratorie acută, cu prezenţa opacităţilor omogene pe întreaga arie pulmonară şi a eliminărilor sangvinolente din căile respiratorii (prin tub). După 48 de ore de la naştere la 6 (10,91±4,20%) femei funcţia de pompă a miocardului a fost restabilită (Tabelul 2.3).

Tabelul 2.3. *Caracteristica semnelor clinice cardiovasculare (postnatal)*

Semnele tabloului clinic		Perioada postnatală (n=55)				P
		Primele 48 de ore		Perioada 48-72 de ore		
		abs.	P ±ES%	abs.	P ±ES%	
TA ridicată		55	100	41	74,55 ±5,87	<0,001
Hipertensiune, mm Hg	TAs = 120÷140	11	20,0 ±5,93	2	3,64 ±2,52	<0,05
	TAs = 140÷160	20	36,36 ±6,49	23	41,82 ±6,65	>0,05
	TAs = 160÷180	14	25,45 ±5,87	10	18,18 ±5,20	>0,05
	TAs ≥ 180	6	10,91 ±4,20	6	10,91 ±4,20	>0,05
	TAd = 90÷100	5	9,09 ±3,88	11	20,0 ±5,93	>0,05
	TAd = 100÷110	15	27,27 ±6,00	15	27,27 ±6,00	>0,05
	TAd ≥ 110	18	32,73 ±6,35	13	23,64 ±5,73	>0,05
Hipotensiune, mm Hg	Total	1	1,82 ±1,81	11	20,0 ±5,93	<0,01
	Moderată (30% valoare inițială)	0	0	6	10,91 ±4,20	>0,05
	Absolută (TAs ≤ 90; TAd ≤ 50)	1	1,82 ±1,81	5	9,09 ±3,88	>0,05
Dereglări de ritm cardiac	Total	31	56,36 ±6,69	31	56,36 ±6,69	>0,05
	Tahicardie	31	56,36 ±6,69	26	47,27 ±6,73	>0,05
	Bradicardie	4	7,27 ±3,50	1	1,82 ±1,81	>0,05
Edem pulmonar cardiogen		9	16,36 ±4,99	3	5,45 ±3,06	>0,05
Cardiomiopatie dilatativă		11	20,0 ±5,93	11	20,0 ±5,93	>0,05

Deşi unii autori (Зильбер А.П. и др., 1993; Серов В.Н., Маркин С.А., 2003) menţionează că pe perioada de peste 48 de ore

de la naştere starea pacientelor cu sindromul HELLP se agravează, datele studiului nostru au arătat, că în perioada de lăuzie 48-72 de ore pe fundalul terapiei intensive polimodale, cu axarea atenţiei asupra contracarării tuturor sindroamelor clinice pezente la aceste paciente, are loc o dinamică pozitivă a stării pacientelor diagnosticate cu sindromul HELLP. Diminuează relevant ($p<0,001$) numărul pacientelor cu sindrom hipertensiv. Dacă în primele 48 de ore de la naştere hipertensiunea arterială s-a înregistrat la toate pacientele din studiu, ele necesitând măsuri de terapie intensivă pentru stabilizarea TA în limitele valorilor cvasinormale, atunci în perioada 48-72 de ore hipertensiunea arterială treptat a cedat şi pacientele au necesitat doar o corecţie antihipertensivă de rutină.

La lăuzele cu HTAs severă mai înaltă de 180 mm Hg sindromul hipertensiv se menţine pentru o perioadă de peste 72 de ore (Caz clinic 1).

Caz clinic 1: *Pacienta C, f.o. nr. 23508, în vârstă de 26 de ani, internată în Clinica ATI (Anestezie Terapie Intensivă) a SCR (Spitalul Clinic Republican), secţia terapie intensivă la 11 decembrie 2009 cu diagnosticul: pneumonie bilaterală lobii inferiori, evoluţie gravă. Sarcină 27-28 de săptămâni.*

Anamneza bolii: se consideră bolnavă de la 8.12.09 când au apărut cefaleea, eliminări nazale, dureri în gât, febră 39,5°C. A fost internată la ICŞDOSM şi C (Institutul de Cercetări Ştiinţifice în Domeniul Ocrotirii Sănătăţii Mamei şi Copilului). Terapia administrată (antibioterapie, cristaloide, componente şi preparate sangvine) fără efect pozitiv. Starea generală cu agravare continuă: a apărut dispneea în repaus, frecvenţa respiratorie a crescut până la 32 în minut, s-a constatat trombocitopenie severă – $36\times10^3/mm^3$*, sindrom anemic cu eritrocitele –* $2,2\times10^{12}/l$ *şi Hb – 70 g/l, leucocitele –* $3,0\times10^9/l$*, formula leucocitară cu deviere semnificativă spre stânga. La radiografia cutiei toracice – pneumonie bilaterală. Prin consiliu s-a luat decizia de a transfera pacienta în Clinica ATI a SCR, secţia terapie intensivă pentru tratament specializat cu diagnosticul Sindrom de detresă respiratorie acută. Sepsis pulmonar.*

La internare bolnava era conştientă, euforică şi prezenta: tuse seacă, dispnee în repaus, palpitaţii, vertij, cefalee, slăbiciune generală pronunţată, febră 37,7°C. Tegumentele palide, calde, uscate, acrocianoză. Respiraţia spontană, forţată, tahipneică. Frecvenţa respiraţiei – 32 respiraţii/min., saturaţia în O_2 *= 86% la* FiO_2 *= 0,21 şi saturaţia în* O_2 *= 92% la* FiO_2 *= 0,4. Auscultativ în pulmoni se determină respiraţie veziculară diminuată bazal bilateral, mai accentuat pe dreapta. Zgomotele cardiace ritmice, atenuate, tahicardice: TA = 130/80 mm Hg, FCC = 110 bătăi/min. Analiza echilibrului acido-bazic şi al gazelor sangvine pune în evidenţă alcaloză respiratorie compensată metabolic, hipoxemie: pH = 7,42,* $PaCO_2$ *= 20 mm Hg, BB = 32 mmol/l, AB = 14 mmol/l,* PaO_2 *= 70 mm Hg. Analiza generală a sângelui: eritrocite =* $2{,}6\times10^{12}/l$*, Hb = 82 g/l, trombocite =* $37\times10^{3}/mm^{3}$*, leucocite =* $3{,}5\times10^{9}/l$*, nesegmentate = 25%, segmentate = 43%, limfocite = 24%, monocite = 8%, VSH = 35 mm/h. Analiza biochimică a atestat o hiperbilirubinemie (48 µmol/l). La radiografia pulmonară bazal pe dreapta – infiltraţie pulmonară, hilul pulmonar drept omogenizat. Pe stânga desenul pulmonar accentuat. Sinusuri pleurale libere. La examenul ecocardiografic s-a determinat dilatarea uşoară a cavităţilor cardiace, insuficienţa valvei mitrale gr.III, tricuspidale gr.IV, a arterei pulmonare gr.I, aortale gr.I-II. FE = 67%. Hipertensiune pulmonară moderată.*

Tratamentul intensiv indicat a inclus: oxigenoterapie, antibiotice administrate intravenos (zinacef), ketoconazol, analgezice opioide, heparină nefracţionată, cristaloide (ser fiziologic, glucoză), coloide (Refortan, Gelofusine), preparate şi componente sangvine (PPC, albumină 20%, eritrocite spălate), blocante H1 şi H2, corticosteroizi.

La 12.12.09 starea pacientei – extrem de gravă, determinată de pneumonie bilaterală lobii inferiori, evoluţie gravă. Se stabileşte diagnosticul de sindrom HELLP incomplet.

Miocardită reumatismală recurentă. La indicaţii vitale şi în regim de urgenţă este luată decizia de a rezolva sarcina prin operaţie cezariană, sub protecţia anesteziei rahidiene. Risc anestezic ASA V E. Pe fundalul tratamentului intensiv aplicat,

starea generală a pacientei este extrem de gravă, cu evoluție negativă determinată de: progresarea insuficienței respiratorii acute cu dezvoltarea ARDS faza III. Hipertensiune pulmonară moderată. Cardiomiopatie dilatativă (Insuficiența valvei mitrale gr.III, tricuspidale gr.IV, pulmonare gr.I, aortale gr.I-II). Sindrom HELLP incomplet. Miocardită Reumatismală recurentă.

Pacienta obnubilată. Tegumentele surii, acrocianoză pronunțată. Este luată decizia de a transfera pacienta la respirație mecanică, după intubație: saturația în O_2 = 97% la FiO_2 = 0,6, pH = 7,37, $PaCO_2$ = 35 mm Hg, BB = 41 mmol/l, BE = –4 mmol/l, SB = 21 mmol/l, AB = 20 mmol/l, PaO_2 = 122 mm Hg. La radiografia pulmonară: infiltrația pulmonară s-a extins subtotal pe dreapta și bazal pe stânga, hilurile lărgite și omogenizate, sinusurile libere.

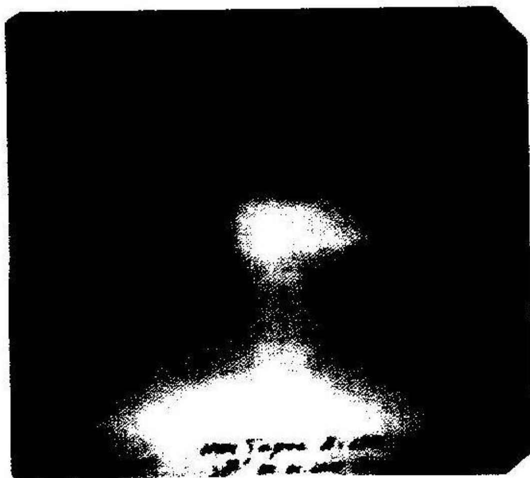


Fig. 2.1. *Pneumonie subtotală pe stânga, polisegmentară pe dreapta, cardiomegalie*

La 17.12.09 starea generală se agravează brusc, prin apariția extrasistolelor ventriculare tip bigeminie, cu evoluție în stop cardiac manifestat prin fibrilație ventriculară. Dupa aplicarea șocului electric și defibrilare medicamentoasă (sol. Amiodaronă, sol. Lidocaină) s-a reușit de a restabili ritmul cardiac, dar cu menținerea tendinței la disritmie: bradiaritmie cu

extrasistole supraventriculare şi ventriculare cu pusee de tahicardie ventriculară. Tensiunea arterială cu tendinţă spre hipertensiune: de la 160/95 la 180/110 mm Hg.

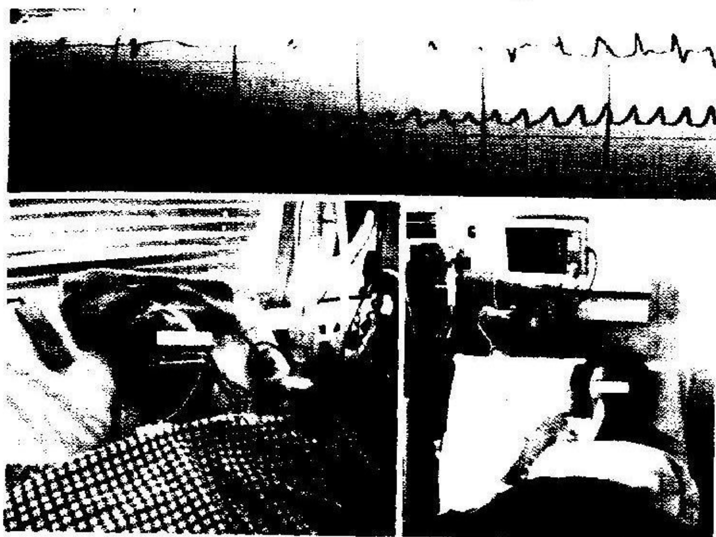


Fig. 2.2. *Tahicardie ventriculară la o pacientă cu sindrom HELLP2 complet (pacienta a supravieţuit)*

La examenul ecocardiografic de la 18.12.09 s-au determinat semne de miocarditopatie. Aparatul valvular intact. Fracţia de ejecţie păstrată. A fost solicitată consultaţia cardiologului şi cardiochirurgului care stabilesc diagnosticul: miocardită bacteriană cu afectarea căilor de conducere. Episod de „torsadă a vârfurilor”. Bradiaritmie cu extrasistole supraventriculare şi ventriculare cu pusee de tahicardie ventriculară. În tratamentul intensiv s-a adăugat diclofenac. Pe parcursul a două zile la pacientă s-au repetat de nenumărate ori puseele de fibrilaţie ventriculară, care au fost jugulate medicamentos. Pe fundalul tratamentului intensiv aplicat, starea generală a pacientei are evoluţie pozitivă. La radiografia de la 19.12.09: pulmonii transparenţi, desenul pulmonar accentuat supradiafragmal pe stânga, cordul mărit în diametru transversal, sinusurile pleurale libere. pH = 7,50, $PaCO_2$ = 32 mm Hg, BB = 52 mmol/l, BE = +3

mmol/l, SB = 24 mmol/l, AB = 25 mmol/l, PaO_2 = 97 mm Hg. A fost efectuat sevrajul de ventilator. După extubare – respiraţie spontană adecvată, compensată: saturaţia în O_2 = 94-96% la FiO_2 = 0,21. Terenul cardiac cu ameliorare treptată, până la dispariţia completă a aritmiei. La a 13-a zi de tratament intensiv, în stare generală stabilă, pacienta a fost transferată în secţia de terapie generală.

În perioada de lăuzie precoce pacientele cu sindromul HELLP prezintă agravarea semnelor clinice cardiovasculare faţă de manifestările din perioada prenatală. Aceste date corespund cu cele expuse în literatura de specialitate [103].

Deşi hipertensiunea arterială rămâne simptomul de bază care se menţine în toate loturile, cea mai înaltă frecvenţă a sindromului hipertensiv a fost observată în grupurile HELLP1 şi HELLP2. La 20 (36,36±6,49%) de lăuze valorile tensiunii arteriale sistolice au fost peste 160 mm Hg: la 6 (27,27±9,49%) dintre pacientele cu HELLP2 şi la 14 (70,0±10,24%) cu HELLP1. Menţionăm că hipertensiunea depistată purta un caracter permanent şi agresiv, deoarece s-a supus greu tratamentului cu preparate antihipertensive. În clasa HELLP3 majoritatea lăuzelor – 10 (76,92±11,9%) – au manifestat hipertensiune arterială în limitele TAs 120÷140 mm Hg şi TAd 70÷90 mm Hg. Complicaţii cardiovasculare severe în acest grup de paciente nu au fost depistate.

Hipertensiunea arterială se caracterizează şi prin majorarea cifrelor tensiunii arteriale diastolice: la 14 (63,64±10,25%) bolnave cu HELLP2 şi la 18 (90,0±6,71%) cu HELLP1 – TAd > 100 mm Hg, iar la 10 (50,0±11,18%) paciente cu HELLP1 nivelul TAd a fost exagerat şi a depăşit 110 mm Hg. Dereglări ale ritmului cardiac, manifestate prin extrasistole ventriculare, pusee de tahicardie paroxismală, bradicardie, fibrilaţie ventriculară s-au produs la 12 (54,55±10,61%) paciente cu sindromul HELLP2 şi la toate lăuzele cu HELLP1. Complicaţia majoră a sindromului HELLP – edemul pulmonar cardiogen – a survenit la 3 (13,64±7,31%) femei cu sindromul HELLP2 şi la 6 (30,0±10,25%) cu HELLP1 (Tabelul 2.4).

Tabelul 2.4. *Caracteristica semnelor clinice cardiovasculare (48 de ore postnatal)*

Semnele clinice		HELLP1 (n_1=20)	HELLP2 (n_2=22)	HELLP3 (n_3=13)	X^2	P*
Hipertensiune, mm Hg	TAs = 120÷140	0	2	9	8,1	••
	TAs = 140÷160	4	13	3	5,17	•
	TAs = 160÷180	8	6	0	2,63	•
	TAs > 180	6	0	0	8,32	••
	TAd = 90÷100	0	5	0	7,29	••
	TAd = 100÷110	8	6	0	2,63	•
	TAd ≥ 110	10	8	0	3,05	•
Hipotensiune, mm Hg	moderată	0	0	0	-	-
	absolută	1	0	0	1,14	•
Aritmii		19	12	0	5,21	•
Edem pulmonar cardiogen		6	3	0	2,38	•
Cardiomiopatie dilatativă		7	4	0	2,29	•
Total paciente		55				

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - $p>0,05$; •• - $p<0,05$.

Manifestările clinice ale sistemului respirator. Schimbările fiziologice ale aparatului respirator induse de gestaţie implică un şir de particularităţi în timpul ultimului trimestru al sarcinii. Conform datelor din Tabelul 2.5, sindromul HELLP a agravat tahipneea caracteristică gravidelor în ultimul trimestru al sarcinii, FR > 20 respiraţii/min. înregistrându-se la toate pacientele din lot. La 15 (27,27±6,00%) paciente s-a înregistrat dispneea, dintre care la 12 (21,82±5,57%) dispnee în repaus, fiind scăzută saturaţia în oxigen sub 95%.

La toate femeile am remarcat respiraţie nazală dificilă, cauzată de edemul mucoasei nazale pe fundalul preeclampsiei. La 3 (9,09±3,88%) gravide dispneea însoţită de acrocianoză a apărut după acces convulsiv. La alte 12 (21,82±5,57%) gravide au fost identificate opacităţi pulmonare şi semne de stază pulmonară, pe fundal de pneumonie bilaterală sau a declanşării sindromului de detresă respiratorie, menţinute de scăderea presiunii oncotice a plasmei şi mărirea permeabilităţii vasculare din cadrul preeclampsiei.

La 3 (5,45±3,06%) paciente s-a identificat pleurezie, cauzată posibil de transsudarea excesivă din cadrul preeclampsiei severe (Tabelul 2.5).

Tabelul 2.5. *Caracteristica disfuncției sistemului respirator (prenatal)*

Semnele tabloului clinic		Numărul de paciente (n=55*)	
		abs.	P±ES%
Tahipnee	FR > 20 respirații/min.	55	100,0
Dispnee	la efort minim	15	27,27±6,00
	în repaus	12	21,82±5,57
Tuse		9	16,36±4,99
Respirație nazală dificilă		55	100
Pleurezie		3	5,45±3,06
Acrocianoză		12	21,82±5,57
Opacități pulmonare		12	21,82±5,57
Semne de stază pulmonară		6	10,91±4,20
SaO_2	95-100%	36	65,45±6,41
	< 95%	12	21,82±5,57

Legendă: * - au fost incluse și pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP postnatal.

Semnele clinice de patologie pulmonară acută în sindromul HELLP au avut o diversitate largă cu diferențe relevante în funcție de clasa sindromului.

La pacientele din toate clasele sindromului HELLP a fost determinată dereglarea respirației nazale, cauzată de prezența gestozei. Dintre pacientele cu HELLP3 numai o gravidă (3,85±3,77%) a avut semne de insuficiență respiratorie acută, manifestate prin dispnee, acrocianoză, scăderea saturației O_2 mai jos de 95%, care nu puteau fi explicate prin particularitățile fiziologice induse de sarcină. În sindromul HELLP1 și 2 se determină o agravare a disfuncțiilor respiratorii: la pacientele cu HELLP2 manifestări ale ALI/ARDS au fost determinate la 8 (57,14±13,22%) gravide, iar în lotul HELLP1 – la 2 (66,66±27,21%) paciente.

Pleurezia a fost determinată la 3 (21,43±10,96%) gravide cu HELLP2, transudatul seros fiind cauzat de sindromul *„scurgerii"* endoteliale (Tabelul 2.6).

Tabelul 2.6. *Caracteristica disfuncției sistemului respirator (prenatal)*

Semnele clinice	HELLP1 (n_1=3)	HELLP2 (n_2=14)	HELLP3 (n_3=26)	X^2	P*
Tuse	1	7	1	9,49	•••
Dispnee	3	11	1	18,49	••••
Respirație nazală dificilă	3	14	26	0,0	•
Pleurezie	0	3	0	3,01	•
Acrocianoză	2	8	1	12,81	•••
Opacități pulmonare	2	8	1	12,81	•••
Stază pulmonară	2	4	0	8,21	••
Total	43				

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; ••• - p<0,01;•••• - p<0,001.

Perioada postnatală. După rezolvarea sarcinii, datorită restabilirii capacității reziduale funcționale a plămânilor și ca urmare a micșorării în volum a uterului și a revenirii la poziția inițială a coastelor, ar fi normal să scadă dispnea. Dar în perioada de lăuzie primele 48 de ore, sindromul HELLP a agravat starea femeilor din studiu. Acest fenomen s-a manifestat prin creșterea numărului pacientelor cu insuficiență respiratorie acută până la 26 (47,27±6,73%). La aceste paciente s-au dezvoltat semnele ALI/ARDS: dispnee în repaus însoțită de acrocianoză și scăderea saturației în oxigen la 21 (38,18±6,55%) de femei, dispnee la efort minim, tahipnee, stază pulmonară cu vizualizarea opacităților pulmonare la examenul radiogic la 26 (47,27±6,73%) de paciente. Toate aceste fenomene patologice au fost favorizate de *„scurgerea endotelială"* din cadrul sindromului HELLP, care a provocat starea de hiperhidratare a țesutului pulmonar. Terapia intensivă administrată timp de 48 de ore a micșorat numărul pacientelor cu insuficiență respiratorie acută cu 27,28%. La 11 (20,0±5,93%) femei continuă să se păstreze dispneea la efort minim și doar la 4 (7,27±3,50%) femei mai este prezentă dispneea în repaus, la 3 (5,45±3,06%) se menține pleurezia. (Tabelul 2.7). Pe parcursul perioadei 48-72 de ore de lăuzie, pe fundalul poliuriei instalate (fără administrare de diuretice) a fost constatată o ameliorare a disfuncțiilor respiratorii: semnificativ (p<0,001) au cedat semnele insuficienței respiratorii acute (tahipneea, dispneea, tusea,

acrocianoza). Pe clişeul radiologic s-au redus semnificativ opacitățile pulmonare. Acest fapt argumentează recomandările pentru rezolvarea imediată a sarcinii la pacientele cu sindromul HELLP. Cele mai severe semne de insuficiență respiratorie **în perioada postnatală precoce** au fost estimate la lăuzele cu HELLP1. La 17 (89,47±7,04%) paciente are loc agravarea manifestărilor respiratorii existente (dispnee în repaus, apariţia multiplelor infiltrate pulmonare, scorul Murrey a devenit > 2,5; raportul PaO_2/FiO_2 a fost evaluat sub limitele 300), date caracteristice pentru ARDS.

Tabelul 2.7. *Caracteristica disfuncţiilor sistemului respirator (postnatal)*

Semnele tabloului clinic		**Primele 48 de ore**		**Perioada 48 -72 de ore**		**P**
		abs.	**P ±ES%**	**abs.**	**P ±ES%**	
Tahipnee	FR < 20 respiraţii/min.	26	47,27 ±6,73	43	78,18 ±5,57	<0,001
	FR > 20 respiraţii/min.	26	47,27 ±6,73	11	20,0 ±5,93	<0,01
Dispnee	la efort minim	2	3,64 ±2,52	11	20,0 ±5,93	<0,01
	în repaus	21	38,18 ±6,55	4	7,27 ±3,50	<0,001
Tuse		21	38,18 ±6,55	4	7,27 ±3,50	<0,001
Respiraţie nazală dificilă		55	100	32	58,18 ±6,65	<0,001
Pleurezie		3	5,45 ±3,06	3	5,45 ±3,06	>0,05
Acrocianoză		26	47,27 ±6,73	11	20,0 ±5,93	<0,01
Opacităţi pulmonare		26	47,27 ±6,73	11	20,0 ±5,93	<0,01
Semne de stază pulmonară		26	47,27 ±6,73	11	20,0 ±5,93	<0,01

Aceeaşi tendinţă a fost evaluată la pacientele cu HELLP2: dintre ele la o lăuză (4,54±4,44%) a fost stabilit sindromul ALI şi

la altele 8 (36,36±10,25%) – ARDS (în total 9 (40,91±10,48%) bolnave) (Tabelul 2.8).

Tabelul 2.8. *Caracteristica disfuncțiilor sistemului respirator (postnatal)*

Semnele clinice	HELLP1 n_1=20	HELLP2 n_2=22	HELLP3 n_3=13	X^2	P*
Tuse	12	9	0	2,53	•
Dispnee	17	6	0	10,04	•••
Pleurezie	3	0	0	3,28	•
Opacități pulmonare	17	9	0	6,22	••
Total	55				

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; ••• - p<0,01.

Manifestările clinice neurologice**. Perioada prenatală.** Sindromul HELLP are repercusiuni severe asupra sistemului nervos central. Din numărul total de femei gravide edemul cerebral manifestat prin cefalee, grețuri, vomă, stază papilară, edem al sclerelor s-a înregistrat la 42 (76,36±5,73%). Dereglările vasculare cerebrale acute manifestate prin semne clinice de vasospasm cerebral au fost: vertijuri – la 31 (56,36±6,69%) de paciente, dereglări de vedere în formă de acufene – la 12 (21,82±5,57%) paciente, obnubilare – la 28 (50,91±6,74%), stare de comă – la 6 (10,91±4,20%) paciente, 4 (7,27±3,50%) dintre ele au fost după acces de eclampsie, hiperreflexie – la 40 (72,73±6,00%) de bolnave, crize convulsive – la 4 (7,27±3,50%) gravide (Tabelul 2.9).

Tabelul 2.9. *Caracteristica semnelor clinice neurologice (prenatal)*

Semnele tabloului clinic		Numărul de paciente (n=55*)	
		abs.	P±ES%
Cefalee		44	80,00±5,39
Grețuri și vărsături		42	76,36±5,73
Stază papilară		42	76,36±5,73
Vertijuri		31	56,36±6,69
Dereglări de vedere	Acufene	12	21,82±5,57
Euforie		3	5,45±3,06
Anxietate		7	12,73±4,49

Obnubilare	28	50,91=6,74
Comă	6	10,91=4,20
Hiperreflexie	40	72,73±6,00
Convulsii	4	7,27±3,50

Legendă: * - au fost incluse şi pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP postnatal.

La pacientele din toate clasele din studiu au fost înregistrate dereglările sistemului nervos central. Pe fundalul arteriolospasmului generalizat s-au constatat vertijuri la 19 (73,08±8,69%) paciente cu HELLP3, la 7 (50,0±13,36%) paciente cu HELLP2 şi la 2 (66,66±27,21%) bolnave cu HELLP1; cefalee fronto-occipitală şi edem al retinei la examenul oftalmoscopic s-a determinat la 16 (61,54±9,54%) gravide cu HELLP3 şi la toate gravidele cu HELLP1 şi 2. La 17 (65,38±9,33%) gravide cu HELLP3 şi la toate gravidele cu HELLP2 şi 1 a fost înregistrat arteriolospasm pronunţat cu semne de edem cerebral, manifestat prin cefalee, greţuri, vomă, stază papilară, edem al sclerelor şi al retinei. La toate bolnavele cu HELLP2 şi HELLP1 arteriolospasmul agresiv a generat dereglări neurovegetative şi dereglări de vedere cu apariţia acufenelor (ceaţă sau musculiţe în faţa ochilor). Hiperreflexia a fost înregistrată la 21 (80,77=7,73%) de femei cu HELLP3, la toate gravidele cu HELLP2 şi la o femeie (33,33±27,21%) cu HELLP1.

Tabelul 2.10. *Caracteristica semnelor clinice neurologice (prenatal)*

Semnele clinice		Pacientele cu sindromul HELLP (n=43)			X^2	P*
		HELLP1 n_1=3	**HELLP2 n_2=14**	**HELLP3 n_3=26**		
Cefalee		3	14	17	1,6	•
Greţuri şi vomă		3	14	16	2,01	•
Stază papilară		3	14	16	2,01	•
Vertijuri		2	7	19	0,75	•
Dereglări de vedere*	Acufene	2	9	1	13,62	•••
	Cecitate	0	0	0	-	-
Euforie		0	0	3	0,78	•
Anxietate		0	0	7	1,81	•
Obnubilare		1	11	10	3,06	•

Comă	2	3	1	8,42	••
Hiperreflexie	1	14	21	1,39	•
Convulsii	0	4	0	5,61	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; ••• - p<0,001.

La femeile din studiu au fost apreciate dereglări de conştienţă de diferit grad. La pacientele cu HELLP3 s-au determinat: la 7 (26,92±8,69%) gravide stare de anxietate, însoţită de plâns şi depresie psihoemoţională; la 3 (11,54±6,27%) – euforie şi într-un caz (3,85±3,77%) – stare de comă. Dintre gravidele cu HELLP2 la 11 (78,57±10,97%) conştienţa a fost obnubilată, iar la altele 3 (21,43±10,96%) s-a înregistrat comă după accesul de eclampsie. Acidoza, care apare după accesul convulsiv, poartă caracter mixt (respirator şi metabolic), ea duce la spasmul pronunţat al vaselor cerebrale, la sporirea rezistenţei vasculare periferice cu creşterea rezultantă a presiunii arteriale. O consecinţă a acidozei este creşterea volumului sangvin şi a presiunii intracraniene.

Multitudinea semnelor clinice ale disfuncţiilor sistemului nervos central se caracterizează prin polimorfizm, incidenţa lor variind în funcţie de gradul severităţii sindromului HELLP. Acest polimorfism, posibil, poate fi argumentat prin originea diversă a semnelor clinice: din cauza preeclampsiei, însoţită de sindrom hipertensiv şi din cauza sindromului HELLP – arteriolospasm cerebral sever însoţit de dilatare venoasă.

Perioada postnatală. Pe parcursul perioadei de lăuzie precoce (primele 48 de ore) manifestările clinice cerebrale evoluează cu exacerbare: creşte edemul cerebral şi vasoconstricţia generalizată manifestată prin stază papilară şi edem al retinei la 42 (76,36±5,73%), cefalee – la 44 (80,00±5,39%), vertijuri – la 40 (72,73±6,00%), hiperreflexie – la 15 (27,27±6,00%), orbire (cecitate) – la 3 (5,45±3,06%) paciente, dereglări de vedere în formă de acufene – la 15 (27,27±6,00%), accident vascular cerebral – la 2 (3,64±2,52%) bolnave, o lăuză (1,82±1,81%) a avut convulsii. Postnatal, la 28 (50,91±6,74%) de paciente se determină o stare de obnubilare, posibil cauzată de prezenţa sindromului de

detresă respiratorie sau dereglarea ischemică a sistemului nervos central. În perioada de lăuzie precoce disfuncţia sistemului nervos central are o evoluţie severă şi a fost determinată în toate clasele de studii.

În perioada de lăuzie 48-72 de ore a fost înregistrată o evoluţie cu dinamică pozitivă a manifestărilor clinice neurologice: a scăzut relevant (p<0,001) numărul pacientelor cu edem cerebral, numărul pacientelor cu dereglări de vedere şi incidenţa acufenelor (p<0,01), a fost restabilită pe deplin conştienţa la lăuzele în stare de obnubilare. În această perioadă se mai păstrează unele disfuncţii cerebrale: la 12 (21,82±5,57%) femei persistă vertijuri, greţuri şi vome. Însă pe fundalul hipertensiunii arteriale agresive, greu corijabile prin administrare intravenoasă de preparate antihipertensive (Sulfat de magneziu, blocante ale canalelor de calciu – Verapamil), la 2 (3,64±2,52%) paciente a survenit accident cerebral, dintre care la o lăuză (1,82±1,81%) el a avut loc peste 40 de zile de la naştere, ceea ce argumentează efectul de recool al sindromului HELLP. O pacientă (1,82±1,81%) a trecut prin stare de cecitate, dar în urma tratamentului complex administrat vederea s-a restabilit. La 4 (7,27±3,50%) femei în perioada de lăuzie pe fundalul crizelor hipertensive s-a declanşat sindromul convulsiv.

Tabelul 2.11. *Caracteristica semnelor clinice neurologice (postnatal)*

Semnele tabloului clinic		**Primele 48 de ore (n=55)**		**Perioada 48-72 de ore (n=55)**		**P**
		abs.	**P±ES%**	**abs.**	**P±ES%**	
Cefalee		44	80,00±5,39	27	49,09±6,74	<0,001
Greţuri şi vome		42	76,36±5,73	12	21,82±5,57	<0,001
Stază papilară		42	76,36±5,73	27	49,09±6,74	<0,001
Vertijuri		40	72,73±6,00	12	21,82±5,57	<0,001
Dereglări de vedere	Total	18	32,73±6,35	4	7,27±3,50	<0,001
	Acufene	15	27,27±6,00	3	5,45±3,06	<0,01
	Cecitate	3	5,45±3,06	1	1,82±1,81	>0,05
Euforie		8	14,54±22,59	2	3,64±2,52	<0,05
Anxietate		10	18,18±5,20	10	18,18±5,20	>0,05
Obnubilare		28	50,91±6,74	4	7,27±3,50	<0,001
Comă		6	10,91±4,20	5	9,09±3,88	>0,05

Hiperreflexie	15	27,27±6,00	9	16,36±4,99	>0,05
Convulsii	1	1,82±1,81	4	7,27±3,50	>0,05
Accident vascular cerebral	2	3,64±2,52	2	3,64±2,52	>0,05

Este important să menţionăm că lăuzele, care au declanşat convulsii, au suportat în viaţă un traumatism craniocerebral, ceea ce argumentează că microangiopatia diseminantă, cauzată de sindromul HELLP, afectează cel mai vulnerabil sistem al organismului (Tabelul 2.11).

În cadrul studiului 18 (90,0±6,71%) paciente cu HELLP1, 20 (90,91±6,13%) – cu HELLP2 şi 4 (30,77±12,80%) lăuze cu HELLP3 au manifestat semnele clinice de arteriolospasm accentuat şi edem cerebral: cefalee, stază papilară cu edemul retinei la examinarea fundului de ochi, greţuri şi stare de vomă. Dereglări de vedere au fost remarcate la 9 (45,0±11,12%) lăuze cu HELLP1 şi la 9 (40,91±10,48%) femei cu HELLP2. Dintre acestea la 2 (10,0±6,71%) paciente cu HELLP1 şi la o pacientă (4,54±4,44%) cu HELLP2 a survenit cecitatea cerebrală. Cecitatea a fost cauzată de accidente vasculare cerebrale într-un caz hemoragic (33,33±27,21%) şi în 2 (66,66±27,21%) cazuri ischemice.

Perioada de lăuzie s-a scontat cu 5 (9,09±3,88%) cazuri de declanşare a sindromului convulsiv eclamptic. Eclampsia a avut loc la 3 (15,0±7,98%) paciente cu HELLP1 şi la câte o bolnavă cu HELLP2 şi 3. În clasa HELLP3 s-au constatat 2 (15,38±10,01%) paciente obnubilate, altele 8 (61,54±13,49%) – euforice. Cele mai grave dereglări de conştienţă au fost determinate la pacientele cu HELLP1 şi 2. Astfel, din 22 paciente cu HELLP2, 16 (72,72±9,49%) au fost apreciate anxioase sau obnubilate, iar 5 (22,72±8,93%) – în stare de comă de grad diferit.

Lăuzele cu sindromul HELLP1 în majoritate (85,0±7,98%) au fost obnubilate, posibil datorită insuficienţei respiratorii grave, care a determinat dereglările metabolismului gazos cu repercusiuni grave asupra sistemului nervos central. O pacientă (5,0±4,87%) cu HELLP1 a fost în comă de gradul II în urma accidentului vascular cerebral de tip hemoragic.

Tabelul 2.12. *Caracteristica semnelor clinice neurologice (postnatal)*

Semnele clinice		Paciente cu sindromul HELLP (n=55)				
		HELLP1 (n_1=20)	HELLP2 (n_2=22)	HELLP3 (n_3=13)	X^2	P*
Cefalee		19	21	4	7,41	••
Greţuri şi vomă		18	20	4	4,22	•
Stază papilară		18	20	4	4,22	•
Vertijuri		15	19	6	3,84	•
Dereglări de vedere	acufene	7	8	0	4,66	•
	cecitate	2	1	0	1,48	•
Euforie		0	0	8	19,75	••••
Anxietate		1	7	2	4,21	•
Obnubilare		17	9	2	4,17	•
Comă		1	5	0	4,88	•
Hiperreflexie		10	5	10	5,44	•
Convulsii		3	1	1	1,17	•
Accident vascular		2	1	1	0,31	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - $p>0,05$; •• - $p<0,05$; •••• - $p<0,001$.

Manifestările clinice ale sistemului digestiv. **Perioada prenatală.** În cadrul sindromului HELLP sunt evidente manifestări patologice din partea aparatului digestiv. Acuze la dureri epigastrale au prezentat 40 (72,73±6,00%) de gravide, sub rebordul costal drept – 31 (56,36±6,69%) de gravide. La 31 (56,36±6,69%) au fost remarcate greţuri, iar la 15 (27,27±6,00%) au avut loc vome, uneori repetate. Anume la pacientele cu greţuri şi vome au avut loc cele mai frecvente complicaţii şi evoluţii grave. La 3 (5,45±3,06%) gravide s-a dezvoltat hemoragia gastrică abundentă, la una (1,82±1,81%) din ele, pentru a opri sângerarea, a fost nevoie de intervenţie chirurgicală.

Cazuri de ruptură spontană a ficatului, descrise în literatura de specialitate, în studiul nostru nu au fost. Icterul a fost înregistrat la 16 (29,09±6,12%) gravide, fiind cauzat, posibil, de hemoliză şi documentat în analizele de laborator prin creşterea bilirubinemiei, fracţia indirectă şi nivelul crescut de LDH (peste 600 U/l). Creşterea nivelului enzimelor hepatice (AlAt şi AsAt) a fost remarcată la 34 (61,82±6,55%) de gravide (Tabelul 2.13) (Caz

clinic 2). În cadrul studiului am remarcat că sindromul HELLP complet, cu totalitatea criteriilor de laborator şi a manifestărilor clinice, a fost evaluat la un nivel al AsAt > 46 U/l şi AlAt > 46 U/l, ce corespunde cu datele prezentate de Martin J.N. et al. [83].

Caz clinic 2: *Bolnava M., 22 de ani, f.o. nr. 21755, conştientă, în stare extrem de gravă, cu dureri în regiunea epigastrică, greţuri, vomă cu conţinut de „zaţ de cafea", slăbiciuni generale, febră, cefalee, vertij, tahipnee, dispnee, este spitalizată în ICŞDOSM şi C. S-a depistat ulcer gastric complicat cu hemoragie activă. Transferată în Spitalul Clinic Republican, Clinica ATI cu diagnosticul: Boală ulceroasă, ulcer secundar acut complicat cu hemoragie severă acută, anemie posthemoragică, sarcină 29 de săptămâni.*

Obiectiv: tegumentele palide, teroase. În plămâni respiraţie veziculară, diminuată bazal pe dreapta, FR = 32 respiraţii/min., respiraţie forţată. Radiologic: desen pulmonar accentuat. TA 112/70 mm Hg, puls 96 bătăi/min., ritmic. Abdomenul mărit în volum din cauza sarcinii şi meteorismului, la palpare dureri moderate în regiunea epigastrică şi sub rebordul costal drept. Uterul periodic în hipertonus. Analiza generală a sângelui: eritrocite = $3{,}2\times10^{12}/l$*, Hb = 95 g/l, trombocite =* $180\times10^{3}/mm^{3}$*, leucocite =* $9{,}3\times10^{9}/l$*, segmentate = 47%, nesegmentate = 30%, limfocite = 21%, monocite = 2%, VSH = 40 mm/h. Analiza generală a urinei: culoarea – galbenă, transparenţa – tulbure, reacţia – acidă, densitatea – 1018 g/l, proteina – 0,125 g/l, leucocite – acoperă câmpul de vedere, eritrocite –* $4\div5\times10^{12}/l$ *în câmpul de vedere. Metabolismul acido-bazic: pH = 7,52,* $PaCO_2$ *= 16 mm Hg, BB = 18 mmol/l, BE = +17 mmol/l, SB = 12 mmol/l, AB = 6 mmol/l,* PaO_2 *= 69 mm Hg, acidul lactic = 3,1 mmol/l. Metabolismul ionic: sodiu = 135 mmol/l, potasiu = 4,2 mmol/l, calciu = 1,8 mmol/l, clorul = 80 mmol/l, magneziu = 1,1 mmol/l.*

GA = Na – (Cl + AB) = 135 – (80 + 6) = 49 mmol/l (GA – gaura anionică). Acidoză metabolică severă cu hiatus anionic crescut. Alcaloză respiratorie. Analiza biochimică a sângelui: bilirubina generală = 65 μmol/l, directă = 55 μmol/l, indirectă =

10 μmol/l, uree = 26 mmol/l, creatinină = 276 mmol/l, AsAt = 17 U/l, AlAt = 42 U/l, proteine totale = 38 g/l, albumină = 27,7 g/l.

Ultrasonografia abdomenului: rinichi drept – 11,2 cm×4,4 cm; rinichi stâng – 11,0 cm×4,6 cm; parenchim – 1,4 cm; hepatomegalie moderată (lob drept – 14,2 cm; stâng – 6,8 cm); splina – 9,2 cm×4,0 cm; indurații difuze în ficat și pancreas; în cavitatea abdominală lichid liber în cantitate moderată; sarcină fiziologică.

S-a stabilit diagnosticul: Sepsis obstetrical complicat cu MODS (scor SIRS 4). Insuficiență renală (uremie, creatininemie, poliurie). ALI faza I. Carență imunonutritivă severă (limfopenie, hipoalbuminemie, hipoproteinemie). Hepatită toxică. Pielonefrită acută. Sindromul CID (insuficiența mecanismului trombocitar). Insuficiență gastrointestinală cu ulcerații acute.

S-a determinat tratamentul intensiv: poziția 30°, oxigenoterapie (FiO_2 = 0,4-0,5), suport volemic (cristaloide, coloide), electroliți (calciu, magneziu), suport nutritiv (aminoacizi, lipide), corecția statutului hemostatic, antibioterapie, terapie antiulceroasă (inhibitori ai pompei de protoni, blocante H2), terapie hemostatică (vicasol, etamsilat, calciu), antialgice, antioxidante.

La a 2-a zi de la internare acuză dureri colicative ce cresc în intensitate, frecvență și durată și nu cedează la tratament antialgic, nu simte mișcările fătului. Cu risc înalt pentru mamă și făt se ia decizia de a se interveni chirurgical pentru rezolvarea sarcinii.

Actul chirurgical-anestetic: Risc ASA IV E, laparotomie, operație cezariană, histerectomie subtotală fără anexe. În cavitatea abdominală – lichid serohemoragic 1,5 litri. Lichidul amniotic verde, tulbure, cu miros fetid – 2-2,5 litri.

Sevraj de ventilator reușit la 12 ore postoperatoriu. La ora 2 noaptea starea se agravează cu sindrom CID sever cu sângerări difuze din drenuri și plaga postoperatorie, hemoragii nazale, conjunctivale, vaginale, peteșii pe tot corpul. Trombocitopenie severă – $49\times10^3/mm^3$. Tratamentul intensiv care a inclus PPC și crioprecipitat, eritrocite spălate, masă trombocitară, albumină,

corticosteroizi (prednisolon 180 mg/zi), antibiotice (prepenem 1,5 g/zi, metronidazol 1 g/zi, ketoconazol 2 comprimate/zi), antihipertensive (pentamină în infuzomat, terapie magnezială), care a ameliorat sindromul CID, însă starea generală cu dinamică negativă.

La ziua a 4-a pacienta este în cunoştinţă, devine agitată, tegumentele palide, acrocianoză, progresează insuficienţa respiratorie, în pulmoni respiraţie aspră, raluri umede de calibru mic bazal, FR = 34-35 respiraţii/min., la FiO_2 = 0,2, saturaţia în O_2 = 66%, la FiO_2 = 0,8, saturaţia în O_2 creşte la 88%, TA = 160/70 mm Hg până la 205/109 mm Hg, FCC = 80 bătăi/min. pe fundal de terapie antihipertensivă. S-a constatat ARDS II. Sepsis pulmonar. Pneumonie septică bilaterală.

La radiografia cutiei toracice – opacifieri bilaterale neomogene. Se trece la respiraţie în regim BiPAP, la FiO_2 = 0,8, saturaţia în O_2 = 96%, PEEP + 8 cm H_2O, presiunea de platou = 35 cm H_2O. Analiza sângelui: eritrocite = $2,8\times10^{12}$/l, hemoglobina = 78 g/l, trombocite = $45\times10^3/mm^3$, leucocite = $7,2\times10^9$/l, nesegmentate = 20%, segmentate = 70%, limfocite = 8%, monocite = 2%, VSH = 30 mm/h, AT-III = 45%, bilirubina = 15 μmol/l, Hb liberă = 4,7 g/l, uree = 18,5 mmol/l, creatinina = 183 mmol/l, AsAt = 0,62 mmol/l, AlAt = 2,24 mmol/l. Metabolismul acido-bazic: arteră: pH = 7.49, $PaCO_2$ = 33 mm Hg, BB = 1 mmol/l, BE = +2 mmol/l, SB = 26 mmol/l, AB = 25 mmol/l, PaO_2 = 59 mm Hg.

Tratament intensiv cu antibiotice intravenos (prepenem), analgezice opioide, antihipertensive (terapie magnezială, ganglioblocante – pentamină în infuzie continuă), heparină în seringă automată 500 UI/h, componenţi sangvini (concentrat eritrocitar deplasmatizat, PPC, masă trombocitară, albumină, crioprecipitat), cristaloide (ser fiziologic, glucoză), coloide (Refortan, Gelofusine), blocante H1 şi H2, corticosteroizi, plasmafereză curativă izovolemică izooncotică la aparat Haemonetix în volum de 600 ml plasmă şi reinfuzie de autoconcentrat eritrocitar.

În următoarele 3 zile TA = 150/90 mm Hg, periodic cu salt tensional până la 210/140 mm Hg, FCC = 56 bătăi/min., PVC + 80 mm H_2O. Poliurie – 5200 ml/24h. La respirație în regim BiPAP, CPAP cu PEEP – 3 cm H_2O, FiO_2 = 0,25, FR = 16-18 respirații/min., saturația în O_2 = 94-98%, pacienta a fost detubată.

În ziua 8-a de la internare, dimineața la trezire, acuză cefalee pronunțată, ceață în ochi, cecitate bruscă, TA = 150/100 mm Hg, FCC = 65 bătăi/min. S-a administrat sulfat de magneziu, perlinganit. Starea s-a ameliorat lent, vederea s-a restabilit complet timp de 2-3 ore.

Pe fundalul tratamentului antihipertensiv administrat (ganglioblocante, terapie magnezială, IEC, diuretice), la pacientă se dezvoltă sindrom convulsiv. Starea generală a pacientei continuă să fie gravă, dar relativ stabilă, convulsiile nu s-au mai repetat. Pacienta este conștientă, cooperantă, activă, se plimbă. Valorile tensionale s-au menținut în limitele 120/80 mm Hg – 139/81 mm Hg, pe fondalul tratamentului antihipertensiv. S-a stabilit diagnosticul: Sindrom HELLP complet clasa 1.

În perioada prenatală la gravidele din toate loturile de studii au fost apreciate semne clinice ale disfuncției aparatului digestiv. Toate pacientele cu sindromul HELLP1, 12 (85,71±9,35%) dintre cele cu HELLP2 și 22 (84,61±7,08%) – cu HELLP3 au acuzat dureri epigastrale, cauzate, posibil, de extinderea capsulei hepatice. La toate pacientele cu HELLP1, la 12 (85,71±9,35%) dintre cele cu HELLP2 au fost determimate dureri în hipocondrul drept și creșterea nivelului enzimelor hepatice (AlAt și AsAt), fiind cauzate de afectarea hepatică: infiltrație inflamatorie a ficatului cu depozitări periportale și sinusoidale de fibrină și infarctizări hemoragice multiple cu citoliză. În clasa de studii cu sindromul HELLP3 creșterea nivelului enzimelor hepatice a fost determinată la 14 (53,85±9,77%) dintre paciente.

Hiperbilirubinemia, însoțită de icterul sclerelor și al tegumentelor, a fost identificată la o pacientă (3,85±3,77%) cu sindromul HELLP3, la 12 (85,71±9,35%) dintre pacientele cu HELLP2 și la toate gravidele cu HELLP1.

Tabelul 2.13. *Caracteristica disfuncţiei sistemului digestiv prenatal*

Semnele tabloului clinic			Numărul de paciente (n=55*)	
			abs.	P±ES%
Dureri epigastrale			40	72,73±6,00
Dureri în hipocondrul drept			24	43,64±6,69
Vomă			15	27,27±6,00
Greaţă			31	56,36±6,69
Icter			16	29,09±6,12
Ruptura spontană a ficatului			0	0
Hemoragii gastrice			3	5,45±3,06
Enzime hepatice	AlAt, U/l	< 49	18	32,73±6,35
		> 49	34	61,82±6,55
	AsAt, U/l	> 46	34	61,82±6,55
		< 46	18	32,73±6,35
Bilirubina, μmol/l		≤ 20	36	65,45±6,41
		> 20	16	29,09±6,12

Legendă: * - au fost incluse şi pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP postnatal.

Hemoragiile gastrice s-au dezvoltat la pacientele cu HELLP1 pe fundalul ulcerului gastric, asociat cu trombocitopenie gravă. În studiul nostru a fost remarcată o frecvenţă mai înaltă a hiperbilirubinemiei, comparativ cu datele literaturii de specialitate [110].

Tabelul 2.14. *Caracteristica disfuncţiei digestive (prenatal)*

Semnele clinice		Pacentele cu sindromul HELLP (n=43)			X^2	P*
		HELLP1 n_1=3	HELLP2 n_2=14	HELLP3 n_3=26		
Dureri epigastrale		3	12	22	0,69	•
Dureri în hipocondrul drept		3	6	15	1,50	•
Vomă		3	9	3	11,16	••
Greaţă		3	9	19	0,45	•
Icter		3	7	6	5,11	•
Ruptura spontană a ficatului		0	0	0	-	-
Hemoragii gastrice		0	2	1	1,75	•
Bilirubina, μmol/l	≤ 20	0	2	25	11,77	•••
	> 20	3	12	1	19,19	••••

Enzime hepatice	AlAt, U/l	< 49	0	2	12	2,42	•
		> 49	3	12	14	1,88	•
	AsAt, U/l	> 46	3	12	14	1,88	•
		< 46	0	2	12	2,42	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; ••• - p<0,01; •••• - p<0,001.

În perioada postnatală au fost semnalate acuze la dureri epigastrale de 31 (56,36±6,69%) de lăuze. La 5 (9,09±3,88%) femei cu amilaza serică crescută durerile s-au menţinut pe toată perioada de lăuzie, mimând pancreatita acută. Durerile din hipocondrul drept au persistat în perioada de lăuzie precoce la 9 (16,36±4,99%) paciente, dar după 48 de ore de la naştere nu s-au repetat. Greţuri şi vome au avut loc la 3 (5,45±3,06%) lăuze, pe fundalul arteriolospasmului pronunţat cu edemul cerebral declanşat. Frecvenţa icterului pe parcursul perioadei de lăuzie precoce s-a manifestat la 16 (29,09±6,12%) femei, dar începând cu perioada de 48-72 de ore, odată cu stoparea hemolizei, bilirubinemia s-a restabilit la limitele normale. După rezolvarea sarcinii până la 40 (72,73±6,00%) a crescut numărul pacientelor cu hipertransaminazemie.

Prezenţa semnelor de citoliză hepatică se datorează, posibil, înrăutăţirii microcirculaţiei cu manifestări ischemice la nivelul celulelor ficatului, apariţiei infarctelor, trombozei vaselor tractelor portale şi hemoragiilor periportale în perioada de lăuzie precoce. Dar după 48 de ore de la naştere expresia semnelor de citoloză hepatică a fost în scădere dinamică relevantă (p<0,001) şi a ajuns la 47,27±6,73%. Hemoragii gastrice au avut loc la o pacientă (1,82±1,81%) în perioada de lăuzie precoce şi la 3 (5,45±3,06%) femei în perioada 48-72 de ore de la naştere, cauzate, posibil, de declanşarea sindromului CID (Tabelul 2.15).

În perioada postnatală durerile în hipocondrul drept se păstrează la 9 (40,91±10,48%) paciente, toate cu HELLP2. La 2 (9,09±6,13%) lauze cu HELLP2 şi la o pacientă (5,0±4,87%) cu HELLP1 se mai păstrează durerile epigastrale.

Tabelul 2.15. *Caracteristica disfuncției sistemului digestiv (postnatal)*

Semnele tabloului clinic			Perioada postnatală (n=55)				P
			Primele 48 de ore		Perioada 48 -72 de ore		
			abs.	P±ES%	abs.	P±ES%	
Dureri epigastrale			31	56,36±6,69	31	56,36±6,69	>0,05
Dureri în hipocondrul drept			9	16,36±4,99	3	5,45±3,06	>0,05
Vomă			5	9,09±3,88	3	5,45±3,06	>0,05
Greață			5	9,09±3,88	3	5,45±3,06	>0,05
Icter			16	29,09±6,12	0	0	<0,001
Hemoragii gastrice			1	1,82±1,81	3	5,45±3,06	>0,05
Enzime hepatice	AlAt, U/l	< 49	15	27,27±6,00	29	52,73±6,73	<0,01
		> 49	40	72,73±6,00	26	47,27±6,73	<0,01
	AsAt, U/l	> 46	40	72,73±6,00	26	47,27±6,73	<0,01
		< 46	15	27,27±6,00	29	52,73±6,73	<0,01
Bilirubina, µmol/l		≤ 20	39	70,91±6,12	55	100	<0,001
		> 20	16	29,09±6,12	0	0	<0,001

La pacientele din studiu, **în perioada postnatală** nu au fost semnalate grețuri sau vome. La 3 (15,0±7,98%) bolnave, toate cu HELLP1, au fost determinate hemoragii gastrice nepronunțate, în formă de zaț de cafea. La 7 (31,82±9,93%) bolnave cu HELLP2 și la 6 (30,0±10,25%) cu HELLP1, toate cu hiperbilirubinemie, a fost înregistrate icterul sclerelor și al tegumentelor. Toate aceste paciente au fost obnubilate, posibil, datorită encefalopatiei provocate de nivelul crescut al bilirubinei.

Creșterea nivelului sangvin al enzimelor hepatice a fost evaluat la 3 (23,07±11,68%) lăuze cu sindromul HELLP3, AlAt – la 16 (72,72±9,49%) și AsAt – la 17 (77,27±8,93%) lăuze cu HELLP2, precum și la toate lăuzele cu HELLP1. La aceste paciente a fost determinată o frecvență mai înaltă a creșterii valorilor Aspartat aminotransferazei, comparativ cu Alanin aminotransferaza, ceea ce, posibil, este determinat de suferința celulei hepatice și de citoliză.

Tabelul 2.16. *Caracteristica disfuncţiei digestive (postnatal)*

Semnele clinice			Pacentele cu sindromul HELLP (n=55)			X^2	P*
			HELLP1 $n_1=20$	**HELLP2** $n_2=22$	**HELLP3** $n_3=13$		
Dureri epigastrale			1	2	0	1,79	•
Dureri în hipocondrul drept			0	9	0	13,49	•••
Hemoragii gastrice			3	0	0	5,73	•
Bilirubina, µmol/l		≤ 20	14	15	10	10,91	••
		> 20	6	7	3	15,54	••••
Enzime hepatice	AlAt, U/l	< 49	0	6	9	10,93	••
		> 49	20	16	4	12,34	•••
	AsAt, U/l	> 46	20	17	3	14,11	••••
		< 46	0	5	10	12,07	•••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; ••• - p<0,01; •••• - p<0,001.

În urma analizei statistice efectuate, s-a constatat că la acele paciente, care au manifestat vome şi greţuri ca simptome de bază la internarea în staţionar, a avut loc o evoluţie severă, înregistrându-se o rată înaltă a complicaţiilor declanşate. Posibil, acest fapt este cauzat de creşterea presiunii intracraniene.

Evaluând corelaţia dintre datele analizelor biochimice (AlAt, AsAt, bilirubinemia) şi rata complicaţiilor la pacientele din studiu, s-a constatat, că hipertransaminazemia nu corelează cu severitatea evoluţiei sindromului HELLP. Hiperbilirubinemia este direct proporţională cu frecvenţa complicaţiilor survenite (RP=0,52; p<0,05). Deci nivelul bilirubinemiei poate fi considerat un criteriu predictiv important în evoluţia sindromului HELLP şi dinamica variaţiei lui necesită o atenţie sporită în conduita ulterioară a acestui sindrom.

Manifestările clinice ale sistemului urinar. **Perioada prenatală**. Apariţia edemelor neînsemnate la femeile gravide poate fi apreciată ca fiind fiziologică, dacă ea nu este o manifestare clinică a unui proces patologic. În sindromul HELLP la pacientele din studiul nostru au fost evidenţiate edeme la 40 (72,73±6,00%) de gravide, dintre care edeme generalizate – la 28 (50,91±6,74%) şi anasarca – la 9 (16,36±4,99%) dintre ele. Un adaos ponderal

patologic mai mare de 14 kg a fost depistat la 11 (20,0±5,93%) gravide. Acest semn clinic arată reţinerea apei în organismul femeii gravide, demască prezenţa edemelor ascunse.

În patologia sarcinii complicate cu sindromul HELLP este afectat endoteliul vascular la nivel sistemic, este prezentă hipovolemia şi arteriolospasmul generalizat, este reală apariţia semnelor clinice de insuficienţă renală acută în perioda prenatală. La aceste paciente sunt multiple semne clinice de dereglare a perfuziei tisulare, care argumentează prezenţa unei stări de şoc. Acest postulat a fost ulterior argumentat prin date obiective şi paraclinice: diminuarea diurezei (oligurie, creşterea transaminazelor, azotemie). Pacientele cu oligurie trebuie privite prin prisma a două fenomene: pe de o parte, disfuncţia renală agravează prezentele dereglări ale altor organe şi sisteme, pe de altă parte, disfuncţia/insuficienţa poliorganică are repercusiuni directe asupra funcţionalităţii renale, declanşând dereglarea funcţiei renale.

În studiul nostru au fost remarcate următoarele: oliguria a fost evaluată la 21 (38,18±6,55%) de gravide, creşterea serică a nivelului de creatinină şi uree – la 6 (10,91±4,20%) femei. În literatura de specialiate se menţionează că nivelul uricemiei şi creatininemiei sunt criterii de severitate a preeclampsiei (Castro L.C. şi colaboratorii în 2000 [183]; Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy, 2001 [144]).

La toate 21 (38,18±6,55%) de gravide cu oligurie au fost prezente semne ale preeclampsiei severe, asociată cu arteriolospasm pronunţat, care permite să presupunem geneza prerenală a insuficienţei renale la aceste paciente. Însă hiperuricemia şi hipercreatininemia determinată la 6 (10,91±4,20%) dintre gravidele cu oligurie este asociată cu nivelul crescut al transaminazelor serice. Aceasta nu exclude faptul că nivelul sporit al creatininei este legat de dereglarea microcirculaţiei în patul vascular renal, semn patognomonic pentru sindromul hepato-renal. Ulterior, comparând datele despre manifestările clinice şi dezvoltarea complicaţiilor la pacientele cu sindromul HELLP, am observat că cele mai frecvente complicaţii se declanşează la pacientele cu disfuncţia sistemului renal: din 21 de paciente cu

oligurie, 19 (90,48±6,40%) au avut complicaţii severe (ALI/ARDS, cardiomiopatie dilatativă complicată cu edem pulmonar cardiogen, eclampsie, complicaţii septice grave). Iar prezenţa hiperuricemiei şi a hipercreatininemiei corelează cu gradul de severitate a complicaţiilor.

În cazul sindromului HELLP, proteinuria poate lipsi. În studiul nostru proteinuria este absentă la 12 (21,82±5,57%) gravide. Dar, când apare, este un indiciu că maladia a progresat până la o fază avansată de afectare a rinichilor, cu apariţia sindromului nefrotic manifestat prin proteinurie, edeme. Am observat prezenţa proteinuriei la 40 (72,73±6,00%) de gravide cu preeclampsie severă, dintre care la majoritatea (65,45±6,41%) pierderile de proteine în 24 de ore au constituit 0÷1 g, iar la o gravidă (1,82±1,81%) acest indiciu a depăşit nivelul de 3 g (Tabelul 2.17).

Tabelul 2.17. *Caracteristica semnelor clinice ale sistemului urinar (prenatal)*

Semnele tabloului clinic		Numărul pacientelor (n=55*)	
		abs.	**P±ES%**
Diureza, ml/h	< 30	21	38,18±6,55
Creatinina, mmol/l	< 2,5	3	5,45±3,06
	> 8,3	6	10,91±4,20
Ureea, mg%	< 0,6	3	5,45±3,06
	> 1,3	6	10,91±4,20
Proteinurie		40	72,73±6,00
Pierderile de proteine, g în 24 de ore	0÷1	36	65,45±6,41
	1÷2	3	5,45±3,06
	> 3	1	1,82±1,81
Edeme	Pe membrele inferioare	3	5,45±3,06
	Generalizate	28	50,91±6,74
	Anasarca	9	16,36±4,99
Adaos ponderal patologic (≥ 14 kg)		11	20,0±5,93

Legendă: * - au fost incluse şi pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP postnatal.

În perioada antenatală, în sindromul HELLP au fost înregistrate semne de oligurie (diureza < 30 ml/h sau < 500

ml/24h) la 21 (38,18±6,55%) de gravide cu sindromul HELLP, dintre care 2 (4,65±3,21%) bolnave cu HELLP1, 10 (23,26±6,44%) – cu HELLP2 şi 9 (20,93±6,20%) – cu HELLP3, ceea ce reprezintă respectiv 66,66±27,21%, 71,42±12,07% şi 34,62±9,33% din numărul de gravide din clasa dată.

Pacientele din studiu au fost internate în unitatea ATI de la domiciliu şi au manifestat semne de insuficienţă renală acută prerenală. Arteriolospasmul sever a putut fi corijat prin aport volemic adecvat şi terapie antihipertensivă. Însă în 6 (10,91±4,20%) cazuri – o gravidă (33,33±27,21%) cu HELLP1 şi 5 (35,71±12,81%) cu HELLP2 – oliguria a avut origine renală, fiind documentată prin creşterea nivelului seric al ureei şi al creatininei (Tabelul 2.18).

Tabelul 2.18. *Caracteristica disfuncţiei sistemului renal (prenatal)*

Semnele clinice		Total paciente n=43			X^2	P*
		HELLP1 n_1=3	HELLP2 n_2=14	HELLP3 n_2=26		
Diureza, ml/h	< 50,0	2	10	9		•
Creatinina, mmol/l	< 2,5	1	2	0	5,84	•
	> 8,3	1	5	0	9,20	••
Ureea, mg%	< 0,6	1	2	0	5,84	•
	> 1,3	1	5	0	9,20	••
Proteinurie, g în 24 de ore	< 1	1	12	16	1,34	•
	1-3	1	0	2	3,97	•
	> 3	1	0	0	2,18	•
Edeme	Prezente	3	11	23	0,05	•
	Anasarca	2	2	5	3,41	•
Adaos ponderal patologic		2	9	0	16,82	••••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; •••• - p<0,001.

În perioada prenatală, la pacientele cu sindromul HELLP cea mai mare frecvenţă a edemelor a fost înregistrată la pacientele cu sindromul HELLP2 şi 3, unde majoritatea – câte 11 gravide – au avut edeme.

Prin metoda ultrasonografică sau în timpul operaţei cezariene s-a constatat anasarca la 9 (16,36±4,99%) femei: 2 (66,66±27,21%) – dintre cele cu HELLP1; 2 (14,29±9,35%) – cu HELLP2 şi 5 (19,23±7,72%) – cu HELLP3. Este de menţionat faptul că la 6 (10,91±4,20%) gravide cu sindromul HELLP2 şi 3 edemele au lipsit.

Proteinuria a fost prezentă în majoritatea cazurilor: în HELLP3 – la 23 (88,46±6,26%) gravide, HELLP2 – la 11 (78,57±10,97%) gravide şi la toate gravidele cu HELLP1. Proteinuria a fost mai mică de 1 g la o bolnavă (33,33±27,21%) cu HELLP1, la 12 (85,71±9,35%) bolnave cu HELLP2 şi la 16 (61,54±9,54%) cu HELLP3. Proteiuria a lipsit la 10 (18,18±5,20%) gravide din studiu.

În perioada postnatală precoce se evidenţiază o agravare a stării sistemului renal la pacientele studiate. Numărul bolnavelor cu insuficienţă renală acută a crescut la 50,91±6,74%, această stare fiind documentată prin oligurie la 28 de paciente, creşterea serică a nivelului de creatinină şi uree la 9 (16,36±4,99%) paciente. Nivelul seric scăzut al creatininei şi ureei este determinat, posibil, de hipoproteinemie, cauzată de sindromul nefrotic pe fundalul disfuncţiei hepatice. În perioada 48-72 de ore de la naştere funcţionalitatea sistemului renal se restabileşte relevant (p<0,001) la majoritatea lăuzelor. Revine la nivel cvasinormal creatinina şi ureea serică. Lăuzele cu insuficienţă renală acută trec prin faza de poliurie şi reducerea semnificativă a edemelor (Tabelul 2.19).

Tabelul 2.19. *Caracteristica disfuncţiei sistemului urinar (postnatal)*

Semnele tabloului clinic		**Primele 48 de ore**		**Perioada 48-72 de ore**		**P**
		abs.	**P±ES%**	**abs.**	**P±ES%**	
Diureza, ml/h	< 50	28	50,91±6,74	0	0	<0,001
Creatinina, mmol/l	> 8,3	9	16,36±4,99	0	0	<0,01
Ureea, mg%	< 0,6	3	5,45±3,06	0	0	>0,05
	> 1,3	9	16,36±4,99	3	5,45±3,06	>0,05

În perioada postnatală, au manifestat semne de insuficienţă renală acută 24 (43,64±6,69%) de paciente, dintre care 12

(21,82±5,57%) cu HELLP1, 9 (16,36±4,99%) – cu HELLP2 şi 3 (5,45±3,06%) – cu HELLP3. La 6 (30,0±10,25%) lăuze dintre cele cu HELLP1 şi la 3 (13,64±7,31%) cu HELLP2 a fost determinată oligurie cu creşterea nivelului seric al ureei şi al creatininei. La celelalte 6 (30,0±10,25%) femei cu HELLP1, 6 (27,27±9,49%) cu HELLP2 şi 3 (23,07±11,68%) cu HELLP3 oliguria a fost cauzată, posibil, de arteriolospasmul generalizat.

La 26 (47,27±6,73%) de lăuze din studiu perioada postnatală a fost caracterizată prin poliurie cu efectul de scădere progresivă a edemelor preexistente. Poliurie pronunţată peste 3,0 l/24h au manifestat 7 (35,0±10,66%) paciente cu HELLP1, 12 (54,55±10,61%) cu HELLP2 şi 9 (69,23±12,5%) cu HELLP3.

La o pacientă (5,0±4,87%) cu HELLP1 şi la 2 (9,09±6,13%) cu HELLP2 nivelul seric al ureei a fost apreciat ca fiind sub valorile normale, fapt cauzat, posibil, de hipoproteinemie pe fundalul sindromului nefrotic.

Restabilirea funcţiei hepatice cu revenirea la normal a nivelului transaminazelor serice la pacientele cu hipercreatininemie şi hiperuricemie a avut drept urmare restabilirea funcţiei renale. Acest fapt, posibil, este determinat de prezenţa unui sindrom hepato-renal la pacientele menţionate. Până acum această ipoteză nu a fost elucidată în literatura de specialitate, cu excepţia datelor pentru distrofia adipoasă acută hepatică de sarcină [121].

În continuare este necesar studiul mai minuţios al corelaţiei sindromului HELLP şi al sindromului hepato-renal.

Sistemul celulelor circulante ale sângelui. **Perioada prenatală.** În ultimul trimestru al sarcinii în organismul femeii apar schimbări fiziologice, care pregătesc gravida pentru pierderile sangvine la naştere. Volumul sângelui circulant creşte cu 35%, ceea ce determină anemia fiziologică de diluţie şi scăderea cu 20% a Hb. Cauză este dezechilibrul dintre creşterea volumului plasmatic şi creşterea masei eritrocitare.

La femeia gravidă hematocritul normal atinge 34%. Antenatal, în cazul sindromului HELLP la gravide, au loc schimbări semnificative în tabloul celulelor circulante ale sângelui.

La 5 (9,09±3,88%) gravide pe fundalul hipovolemiei are loc o hemoconcentrație severă, remarcată prin creșterea hemoglobinei (Hb) peste 120 g/l, ajungând la 150 g/l; creșterea numărului de eritrocite > $3,5\times10^{12}$/l; creșterea hematocritului (Ht) peste valoarea de 36%, iar la 40 (72,73±6,00%) de paciente a fost constatată anemie (Hb mai joasă de 105 g/l) cu numărul de eritrocite mai mic de $3,5\times10^{12}$/l și Ht mai jos de 34%. Această anemie este, posibil, determinată de hemoliză, defectul integrității endoteliului și deficitul de substanțe necesare pentru eritropoeză. La 3 (5,45±3,06%) femei, care au suferit hemoragii gastrice, a fost constatată anemie gravă cu Hb < 80 g/l.

Trombocitopenia este simptomul de bază în sindromul HELLP, fiind cauzată de distrugerea plachetelor la trecerea lor prin vasele sangvine deteriorate, consumul exagerat de plachete pentru refacerea endoteliului lezat și epuizarea lor în timpul hemoragiilor.

În perioada prenatală trombocitopenia a fost determinată la 43 (78,18±5,57%) de gravide, 26 (47,27±6,73%) dintre care cu un număr de plachete mai mare de 100×10^3/mm^3. Forma cea mai severă cu numărul de trombocite mai mic de 50×10^3/mm^3 a fost evaluată la 3 (5,45±3,06%) gravide.

Majoritatea variațiilor fiziologice induse de sarcină a formulei leucocitare se explică prin stimularea cortexului adrenal. Leucocitoza este caracteristică femeilor gravide și este rezultanta efectului hormonilor steroizi și a diferitor interleukine din cadrul sarcinii. Ea a fost determinată în 89,09±4,20% din cazuri, fără o cauză infecțioasă frustă. La 3 (5,45±3,06%) paciente cu complicații septice formula leucocitară suportă perturbări esențiale, manifestate prin leucopenie pronunțată și neutropenie.

Tabelul 2.20. *Caracteristica celulelor circulante în sângele periferic (prenatal)*

Semnele tabloului clinic		abs. (n=55*)	P±ES%
Hemoglobina, g/l	120÷140	5	9,09±3,88
	80÷105	27	49,09±6,74
	< 80	13	23,64±5,73
Numărul de eritrocite	< $3,5\times10^{12}$/l	40	72,73±6,00
Hematocritul, %	< 34	12	21,82±5,57

Trombocite	$100\div150\times10^3/mm^3$		26	47,27±6,73
	$50\div100\times10^3/mm^3$		14	25,45±5,87
	$\leq 50\times10^3/mm^3$		3	5,45±3,06
Leucocite	Leucocitoza		49	89,09±4,20
	Leucopenie		3	5,45±3,06
	Limfopenie	relativă	6	10,91±4,20
		absolută	33	60,00±6,60

Legendă: * - au fost incluse şi pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP postnatal.

Toate gravidele cu sindromul HELLP au viteza de sedimentare a hematiilor crescută. La 2 (7,69±5,22%) gravide cu HELLP3 a fost detrminată hemoconcentraţie.

La toate gravidele cu HELLP1 au fost marcate devieri semnificative ale sângelui roşu (anemie gravă cu Hb < 80 g/l, scăderea numărului de eritrocite < $3,5\times10^{12}/l$ şi scăderea Ht < 34%) (Tabelul 2.21).

Tabelul 2.21. *Caracteristica hematiilor roşii în perioada prenatală*

Semnele clinice		Total paciente n=43			X^2	P*
		HELLP1 n_1=3	HELLP2 n_2=14	HELLP3 n_3=26		
Hb, g/l	80÷105	0	3	20	7,47	••
	< 80	3	10	0	19,14	••••
Eritrocite, $\times10^{12}/l$	> 3,5	0	0	3	2,41	•
	< 3,5	3	14	23	1,16	•
Ht, %	< 34	3	9	0	13,95	••••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,5; •• - p<0,5; ••• - p<0,01; •••• - p<0,001.

Leucocitoza, caracteristică femeii gravide, este prezentă la toate pacientele cu HELLP3, la 12 (85,71±9,35%) cu HELLP2 şi la 2 (66,66±27,21%) cu HELLP1. La 2 (14,29±9,35%) gravide cu HELLP2 şi o gravidă (33,33±27,21%) cu HELLP1, cu complicaţii septice grave, a fost înregistrată leucopenie avansată cu forme tinere în frotiul sangvin. Limfopenia a fost semnalată în toate clasele sindromului HELLP: 21 (80,77±7,73%) de paciente cu HELLP3, 13 (92,85±6,88%) paciente cu HELLP2 şi toate

pacientele cu HELLP1. Limfopenia absolută predomină în toate clasele din studiu.

Astfel, ea a fost apreciată la 20 (76,92±8,26%) dintre bolnavele cu HELLP3, la 8 (57,14±13,22%) dintre bolnavele cu HELLP2 şi la toate femeile cu HELLP1. Acest fapt atenţionează asupra depresiei imune la pacientele cercetate şi cu probabilitatea înaltă de asociere a complicaţiilor septice.

Perioada postnatală a fost caracterizată printr-o schimbare semnificativă a tabloului celulelor circulante ale sângelui. La toate pacientele numărul eritrocitelor a scăzut sub nivelul de $3{,}5\times10^{12}$/l. La 47 (85,45±4,75%) de paciente în perioada de lăuzie precoce s-a stabilit anemie de origine posthemoragică sau cauzată de hemoliză. Anemie gravă cu Hb mai joasă de 80 g/l, Ht mai mic de 34% a fost identificată la 24 (43,64±6,69%) de lăuze. În perioada de lăuzie precoce la 15 (27,27±6,00%) paciente din studiu s-au dezvoltat hemoragii masive cu volum total peste 1,5 l, valorile indicilor sângelui roşu atingând un nivel critic (Hb < 30 g/l şi Ht < 17%). Aceste situaţii critice la limita compatibilităţii cu viaţa au necesitat hemostază chirurgicală şi terapie intensivă cu utilizarea componentelor şi preparatelor sangvine în regim de urgenţă majoră, în baza indicaţiilor reanimatologice.

În perioada 48-72 de ore după naştere sindromul anemic se înregistrează la 46 (83,64±4,99%) de paciente, dintre care la 28 (50,91±6,74%) de lăuze Hb ajunge sub 80 g/l şi Ht jos, posibil, pe contul hemolizei şi al hemodiluţiei ca rezultat al terapiei infuzionale.

În cadrul studiului efectuat am observat, că **în perioada de lăuzie precoce** (primele 48 de ore) a crescut numărul pacientelor cu trombocitopenie severă. Trombocite în număr de $50\div100\times10^3/mm^3$ au fost determinate la 21 (38,18±6,55%), iar $\leq 50\times10^3/mm^3$ – la 19 (34,55±6,41%) femei. Din 60,47% de paciente cu trombocitopenia $100\div150\times10^3/mm^3$, determinată **în perioada prenatală**, 36,83% au evoluat în HELLP1 şi HELLP2. Scăderea dinamică a numărului de trombocite este cauzată de mai mulţi factori: consumul exagerat de plachete pentru refacerea endoteliului lezat şi distrugerea lor la trecerea prin vasele

deteriorate. Însă pe parcursul perioadei de 48-72 de ore numărul pacientelor cu HELLP1 şi HELLP2 a scăzut relevant (p<0,001 pentru HELLP1 şi p<0,05 pentru HELLP2).

Conform datelor studiului nostru, dintre 55 de gravide au născut vaginal doar 3 (5,45±3,06%) femei, altele 6 (10,91±4,20%) paciente au fost operate după o anumită perioadă de travaliu cu deschidere diferită a colului uterin, apoi, în baza indicaţiilor de urgenţă, a fost efectuată operaţia cezariană. Celelalte 46 (83,64±4,99%) de paciente au fost operate în mod urgent după stabilirea diagnosticului şi stabilizarea stării generale. În perioada de lăuzie, la 43 (78,18±5,57%) de paciente a fost constatată devierea formulei leucocitare spre stânga. Limfopenie a fost determinată la 49 (89,09±4,20%) de lăuze, dintre care la 46 (83,64±4,99%) – limfopenie relativă, iar la 3 (5,45±3,06%) – absolută.

În cadrul sindromului HELLP, pe fundalul metabolismului bazal crescut din cauza sarcinii, limfopenia este asociată cu hipoproteinemia şi este legată de carenţă imunonutritivă cu deficit de celule imunocompetente. Acest fapt argumentează asocierea precoce a complicaţiilor septice. În perioada de lăuzie 48-72 de ore tabloul celulelor albe s-a schimbat.

A scăzut, dar rămâne înalt numărul femeilor cu leucocitoză – 43 (78,18±5,57%). Leucocitoza cu neutrofilie, care, posibil, indică şi prezenţa unui focar septic, a fost determinată la 17 (30,91±6,23%) lăuze. La 3 (5,45±3,06%) femei s-a constatat leucopenie, cauzată, posibil, de asocierea unor complicaţii severe ca şocul septic. În formula leucocitară la pacientele din studiul nostru coraportul procentual al celulelor albe este vădit deviat spre micşorarea numărului de limfocite şi indică supresia statutului imun.

În perioada 48-72 de ore de la naştere scade relevant (p<0,001) numărul lăuzelor cu limfopenie absolută, comparativ cu primele 48 de ore post-partum. Limfopenia, apreciată la 28 (50,91±6,74%) de lăuze, demonstrează explicit acest fapt.

Tabelul 2.22. *Caracteristica celulelor circulante în sângele periferic în perioada postnatală*

Semnele tabloului clinic		Perioada postnatală (n=55)				P
		Primele 48 de ore		Perioada 48-72 de ore		
		abs.	P_1 ±ES_1%	abs.	P_2 ±ES_2%	
Hemoglobina, g/l	105÷120	5	9,09 ±3,88	6	10,91 ±4,20	>0,05
	80÷105	23	41,82 ±6,65	18	32,73 ±6,35	>0,05
	< 80	24	43,64 ±6,69	28	50,91 ±6,74	>0,05
Numărul de eritrocite	> $3,5\times10^{12}$/l	0	0	0	0	-
	< $3,5\times10^{12}$/l	55	100	55	100	>0,05
Hematocritul, %	> 0,36	0	0	0	0	-
	0,34-0,36	9	16,36 ±4,99	6	10,91 ±4,20	>0,05
	< 0,34	43	78,18 ±5,57	46	83,64 ±4,99	>0,05
Trombocite, $\times10^3$/mm^3	100÷150	12	21,82 ±5,57	31	56,36 ±6,69	<0.001
	50÷100	21	38,18 ±6,55	12	21,82 ±5,57	<0,05
	≤ 50	19	34,55 ±6,41	0	0	<0,001
Leucocite	Leucocitoza	49	89,09 ±4,20	43	78,18 ±5,57	>0,05
	Leucopenie	3	5,45 ±3,06	3	5,45 ±3,06	>0,05
	Limfopenie *relativă*	3	5,45 ±3,06	3	5,45 ±3,06	>0,05
	Limfopenie *absolută*	46	83,64 ±4,99	25	45,45 ±6,71	<0,001
VSH > 12 mm/h		55	100	55	100	>0,05

În perioada postnatală, sindromul anemic la pacientele cercetate a evoluat cu agravare în toate grupurile de studii. La pacientele cu HELLP3 incidenţa sindromului anemic a fost de 76,92±11,9%.

Anemia severă a fost înregistrată la toate pacientele cu HELLP1, fiind detrminată de hemoliză şi de hemoragia post-partum/postoperatorie gravă, apărută, posibil, pe fundal de trombocitopenie severă sub $50\times10^3/mm^3$ şi în urma asocierii dereglărilor de hemostază din cadrul sindromului CID. La pacientele cu HELLP2 frecvenţa sindromului anemic sever a fost de 5,5 ori mai mică decât în HELLP1. Anemia avansată a fost estimată la 4 (18,18±8,22%) lăuze cu HELLP2 (Tabelul 2.23).

Tabelul 2.23. *Caracteristica hematiilor roşii în perioada postnatală*

Semnele clinice		Total paciente (n=55)			X^2	P*
		HELLP1 n_1=20	HELLP2 n_2=22	HELLP3 n_3=13		
Hb. g/l	105÷120	0	2	3	4,62	•
	80÷105	0	16	8	13,84	••••
	< 80	20	4	2	19,03	••••
Eritrocite, $< 3,5\times10^{12}/l$		20	22	13	0,01	•
Ht.%	< 34	20	20	6	3,53	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •••• - p<0,001.

În perioada postnatală leucocitoza a fost prezentă în toate grupurile de studii, în total la 49 (89,09±4,20%) de lăuze. Dintre cele cu HELLP1 – 17 (85,0±7,98%) femei, 21 (95,45±4,44%) dintre paciente cu HELLP2 şi 11 (84,62±10,01%) – cu HELLP3.

Leucopenia a fost apreciată doar în clasele HELLP1 şi 2: la 2 (10,0±6,71%) bolnave cu HELLP1 şi la o pacientă (4,54±4,44%) – cu HELLP2. Coraportul procentual în formula leucocitară la pacientele cercetate a deviat semnificativ spre limfopenie absolută în toate clasele cercetate: HELLP3 – 7 (53,85±13,82%), HELLP2 – 18 (81,82±8,22%), HELLP1 – 17 (85,0±7,98%) şi semnifică un statut imunonutriţional scăzut cu un teren favorabil pentru asocierea complicaţiilor septice. Limfopenia relativă a fost semnalată la 3 (5,45±3,06%) lăuze, toate cu HELLP3. VSH rămâne ridicat la toate pacientele din studiu (Tabelul 2.24).

Tabelul 2.24. *Caracteristica limfopoiezei în perioada postnatală*

Semnele clinice	Total paciente (n=55)			X^2	P*
	HELLP1 n_1=20	HELLP2 n_2=22	HELLP3 n_3=13		
Leucocitoză	17	21	11	0,17	•
Leucopenie	2	1	0	1,83	•
Limfopenie *relativă*	0	3	0	4,5	•
Limfopenie *absolută*	17	18	7	1,15	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05.

Expresia sindromului SIRS la pacientele cu sindromul HELLP

Sindromul HELLP este o maladie sistemică de etiologie multifactorială, caracterizată prin disfuncţie endotelială, vasospasm generalizat, activarea proceselor oxidante şi deficitul mecanismelor antioxidante, hiperlipidemie şi hipercoagulare. Afectarea şi disfuncţia endotelială este rezultatul răspunsului inflamator sistemic al gravidei.

În perioada prenatală scorul SIRS (sindromul de răspuns inflamator sistemic) a fost apreciat la toate 55 de gravide. Scorul SIRS 2 a fost apreciat la 13 (23,64±5,73%) gravide cu leucocitoză şi tahipnee, SIRS 3 – la 36 (65,45±6,41%) de gravide şi SIRS 4 – la 3 (5,45±3,06%) bolnave. După rezolvarea sarcinii scorul SIRS a fost identificat la toate lăuzele.

În perioada de lăuzie precoce predomină scorul SIRS 3, care a fost stabilit la 31 (56,36±6,69%) de femei, SIRS 4 – la 17 (30,91±6,23%) lăuze, SIRS 2 – la 4 (7,27±3,50%) paciente. În perioada post-partum a crescut relevant (p<0,001) numărul pacientelor cu scorul SIRS 4.

În perioada 48-72 de ore de la naştere scorul SIRS a fost evaluat la 13 (23,64±5,73%) lăuze, dintre care la 5 (9,09±3,88%) paciente a fost apreciat scorul SIRS 3 şi la 8 (14,54±22,59%) femei – SIRS 4 (Figura 2.3).

A fost determinată o scădere relevantă a scorului SIRS în perioada 48-72 de ore de la naştere (p<0,001 pentru SIRS 3 şi p<0,05 pentru SIRS 2 şi SIRS 4). Deci, naşterea a schimbat coraportul scorului SIRS.

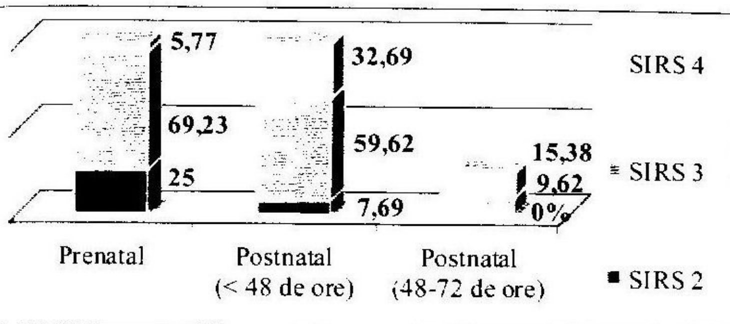


Fig. 2.3. *Scorul SIRS la pacientele cu sindromul HELLP (%)*

Gradul de severitate a stării pacientelor cu sindromul HELLP

A fost efectuat studiul severității stării pacientelor în perioada perinatală după sistemul APACHE II (engl.: *Acute Fhyziology and Chronic Healt Evolution*, Knaus W. et al., 1985). Pentru determinarea schimbărilor funcționale acute au fost luate în considerare următoarele 12 criterii: prezența febrei și valorile ei; frecvența contracțiilor cardiace (FCC); frecvența respirațiilor (FR); raportul FiO_2 la PaO_2; pH arterial; valoarea creatininei; nivelul seric al ionilor de Na; nivelul ionilor de K; valoarea Hb; numărul leucocitelor în sângele circulant și vârsta pacientelor. Punctajul sumar, acumulat de la fiecare criteriu în parte, care poate avea de la 0÷71 de puncte, ne indică scorul APACHE II și probabilitatea de supraviețuire a bolnavilor. Valorile cele mai anormale ale parametrilor enumerați au fost determinate în primele 24 de ore de la internarea în unitatea ATI și perioada de lăuzie precoce.

În perioada prenatală la 20 (46,51±6,73%) de gravide din studiu a fost constatat scorul APACHE II mai mic de 15 puncte și a fost apreciată starea de gravitate medie. La 17 (39,54±6,23%) paciente s-a apreciat starea gravă cu scorul APACHE II cuprins între 15 și 24 de puncte. La 6 (13,95±4,43%) gravide starea a fost apreciată ca fiind extrem de gravă cu un punctaj APACHE II peste 24 de puncte.

Am observat, că **în perioada postnatală precoce** starea s-a agravat la 12 (21,82±5,57%) lăuze din studiu. La 19 (34,55±6,41%) bolnave starea generală a devenit gravă. Stare critică cu evoluţie severă a fost apreciată la 16 (29,09±6,12%) paciente. **În perioada 48-72 de ore de la naştere** la 19 (34,55±6,41%) paciente din studiu are loc o restabilire parţială a stării generale. Dar la 16 (29,09±6,12%) lăuze se urmăreşte o evoluţie severă – la 10 (18,18±5,20%) bolnave starea generală este gravă şi la 10 (18,18±5,20%) paciente – extrem de gravă, cauzată, posibil, de complicaţiile severe ale sindromului HELLP. În aceste grupe este înaltă rata de mortalitate. Dintre cele 6 lăuze cu stare gravă au decedat 3 (50,00±20,41%). Dintre cele 4 lăuze cu stare critică au decedat 3 (75,00±21,65%), altă pacientă a fost resuscitată în urma stopurilor cardiace repetate (Figura 2.4). Semnificativ ($p<0,05$) a crescut **în perioada postnatală precoce** (primele 48 de ore) numărul pacientelor cu scorul APACHE II > 24 de puncte, fapt determinat, posibil, de survenirea complicaţiilor grave ale sindromului HELLP. Dar în perioada de 48-72 de ore a scăzut relevant ($p<0,01$) numărul pacientelor cu scorul 15-24 de puncte APACHE II, cu tendinţă spre ameliorarea stării generale a lăuzelor.

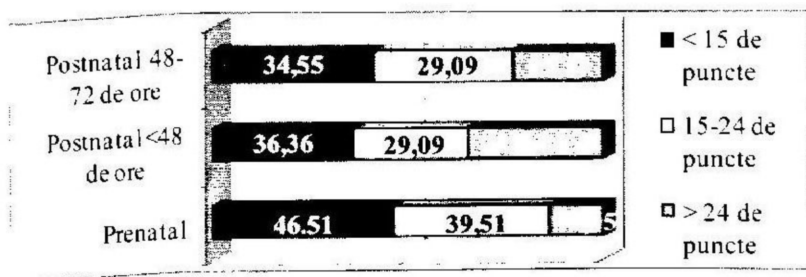


Fig. 2.4. *Scorul de severitate APACHE II a stării pacientelor cu sindromul HELLP (%)*

Conform scorului APACHE apreciat la pacientele cu acest sindrom, gravidele cu HELLP2 şi HELLP3 au avut mai puţin de 15 puncte, ceea ce ne demonstrează starea de gravitate medie a acestor bolnave; dar toate pacientele cu sindromul HELLP1 au

avut o evoluţie severă a manifestărilor clinice şi au acumulat un punctaj cuprins între 15 şi 24.

Tabelul 2.25. *Scorul de severitate APACHE II în perioada prenatală*

Scor APACHE II	Total paciente (n=43)			X^2	P*
	HELLP1 n_1=3	HELLP2 n_2=14	HELLP3 n_3=26		
< 15 puncte	0	2	18	5,61	•
15-24 de puncte	2	8	7	1,88	•
> 24 de puncte	1	4	1	4,87	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05.

La toate pacientele cu sindromul HELLP3 starea generală a fost de gravitate medie, cu scorul APACHE mai mic de 15 puncte şi a semnificat evoluţia cea mai uşoară a acestei patologii.

Tabelul 2.26. *Scorul de severitate APACHE II în perioada postnatală*

Scor APACHE II	Total paciente (n=55)			X^2	P*
	HELLP1 n_1=20	HELLP2 n_2=22	HELLP3 n_3=13		
< 15 puncte	0	5	13	16,28	••••
15-24 de puncte	9	11	0	5,88	•
> 24 de puncte	11	6	0	6,81	••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; •••• - p<0,001.

Dintre lăuzele cu HELLP2 la 17 (77,27±8,93%) a avut loc o evoluţie severă, la 11 (50,0±10,66%) bolnave starea generală a fost apreciată gravă şi la 6 (27,27±9,49%) lăuze – critică. La 9 (45,0±11,12%) paciente cu sindromul HELLP1 scorul APACHE a evidenţiat o evoluţie extrem de severă şi a fost mai mare de 15 puncte, iar la 11 (55,0±11,12%) dintre ele cu stare critică, punctajul a depăşit limita de 24.

CAPITOLUL 3
DEREGLĂRI METABOLICE ÎN SINDROMUL HELLP

Complicaţiile frecvente ale sindromului HELLP sunt determinate de disfuncţiile şi deseori de insuficienţele diverselor organe şi sisteme, induse de microangiopatia diseminantă cu dereglări severe în microcirculaţie, însoţite de perturbări în metabolismul acido-bazic. Metabolismul gazos la bolnavele cu sindromul HELLP poate fi tulburat atât de patologia pulmonară secundară sindromului HELLP, cât şi de dereglările metabolice generale.

Dereglările metabolismului acido-bazic şi gazos la bolnavele cu sindromul HELLP

În stările critice din cadrul sindromului HELLP, perfuzia tisulară frecvent este scăzută, determinând o intensificare crescută a metabolismului anaerob, cu generarea unor cantităţi crescute de metaboliţi cu valenţe acide.

Am determinat valorile bilanţului acido-bazic la bolnavele cu sindromul HELLP la momentul spitalizării şi în perioada peripartum. Am constatat, că **în perioada prenatală** valorile pH-ului au avut variaţii largi. La 31 (72,09±6,84%) de gravide au fost determinate valori normale ale pH-ului.

Tabelul 3.1. *Valorile pH-ului în perioada prenatală*

Parametru		Total (n=43)		X^2	P*
		Arteră	Venă		
		abs.	abs.		
Acidemie	Moderată pH 7,3÷7,38	4	3	11,12	•
	Severă pH 7,0÷7,3	4	5	0,11	•
	Terminală pH < 7,0	2	2	0,0	•
Total		10	10		
pH 7,38÷7,42		31	31	0,0	•
Alcalemie	Moderată pH 7,42÷7,5	2	2	0,0	•
Total		2	2	0,0	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05.

Alcalemie moderată au prezentat 2 (4,65±3,21%) bolnave, iar la 10 (23,26±6,44%) paciente a fost detrminată o stare de acidemie cu divers grad de manifestare: 4 (40,0±15,49%) bolnave au prezentat acidemie moderată, 4 (40,0±15,49%) – acidemie severă şi la 2 (20,0±12,65%) bolnave acidemia a depăşit limitele critice (Tabelul 3.1). Acidemia a fost condiţionată, posibil, de prezenţa disfuncţiei sistemului urinar, insuficienţa excreţiei de CO_2 cu urina la gravidele cu oligurie şi creşterea concentraţiilor metaboliţi cu valenţe acide.

Frecvenţa acidemiei la pacientele cu diferite forme ale sindromului HELLP este variată: la 2 (14,29±9,35%) gravide cu HELLP2 şi la 2 (11,54±6,22%) cu HELLP3 a fost constatată starea de acidemie moderată. Acidemia severă a fost apreciată la 3 (21,4±10,96%) paciente cu HELLP2 şi la o pacientă (33,33±27,21) cu HELLP1. Acidemie terminală a fost identificată la 2 (66,66±27,21%) bolnave cu HELLP1. Alcalemia moderată a fost determinată la 2 (11,54±6,22%) bolnave cu HELLP3. La pacientele cercetate starea normală a pH-ului a fost apreciată la 31 (72,09±6,84%) de bolnave din grupurile de studiu, exceptând gravidele cu HELLP1, 22 (51,16±7,6%) de gravide cu HELLP3 şi 9 (20,93±6,2%) cu HELLP2 (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. *Valorile pH-ului în perioada prenatală*

Parametru		Total paciente cu sindromul HELLP (n=43)			X^2	P
		HELLP1 (n=3)	**HELLP2 (n=14)**	**HELLP3 (n=26)**		
Acidemie	Moderată (pH 7,3÷7,38)	0	2	2	0,73	•
	Severă (pH 7,0÷7,3)	1	3	0	6,49	••
	Terminală pH < 7,0	2	0	0	11,94	•••
	Total	3	5	2	7,80	••
pH (7,38÷7,42)		0	9	22	3,09	•
Alcalemie	Moderată (pH 7,42÷7,5)	0	0	2	1,46	•
	Severă (pH > 7,5)	0	0	0	-	
	Terminală – stare de comă	0	0	0	-	
	Total	0	0	2	1,46	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; ••• - p<0,01.

Perioada postnatală a fost semnificativă prin înrăutăţirea valorilor pH-ului la pacientele din studiu. Acidemia a crescut de aproximativ 2,48 ori. La cele 30 (54,55±6,71%) de lăuze, în sângele arterial a fost identificată acidemie moderată la 17 (56,67±9,05%) bolnave, acidemie severă la 11 (36,67±8,79%) şi acidemie terminală – la 2 (6,67±4,55%) bolnave. Fiind evaluată în sângele venos, acidemia moderată a fost identificată la 14 (46,67±9,11%) lăuze, severă – la 12 (40,0±8,94%) şi terminală – la 4 (13,33±6,21%) bolnave, fapt ce demonstrează originea metabolică a acestor modificări.

Tahipneea a cauzat starea de alcalemie, identificată la 14 (25,45±5,87%) paciente din studiu, dintre care 11 (78,57±10,97%) lăuze au avut alcalemie moderată şi 3 (21,43±10,96%) paciente – severă.

La 8 (14,54±22,59%) bolnave valorile pH-ului erau în limitele normale, dar aceasta nu a confirmat în continuare lipsa dereglărilor în metabolismul acido-bazic: la momentul determinării, posibil, bolnavele erau în perioada trecerii de la o stare de alcaloză moderată în una de acidoză. În loturile de studii, acidemia a fost apreciată neuniform.

La pacientele cu HELLP3 acidemia lipseşte. La aprecierea bilanţului acido-bazic din sângele arterial, din 17 (77,27±8,93%) paciente cu HELLP2, la care s-a determinat acidemie, la 16 (72,72±9,49%) a fost constatată acidemie moderată, iar la o bolnavă (4,54±4,44%) – severă.

La lăuzele cu HELLP1 în perioada postnatală predomină acidemia severă. Din 13 (65,0±10,66%) bolnave cu acidemie – la 10 (50,0±11,18%) este severă, la o bolnavă (5,0±4,87%) este moderată, iar la altele 2 (10,0±6,71%) – terminală.

Din 14 (32,56±7,15%) femei cu pH-ul bazic, alcalemia moderată a fost constatată la 7 (35,0±10,66%) bolnave cu HELLP1, la 5 (22,72±8,93%) bolnave cu sindromul HELLP2 şi la 5 (38,46±13,50%) paciente cu HELLP3.

Toate pacientele cu HELLP3 cu pH-ul bazic au avut alcalemie moderată. În sângele venos a 5 (22,72±8,93%) paciente cu HELLP2, pH-ul alcalin a avut valori moderate. La pacientele cu

HELLP1 alcalemia a avut valori severe în 3 (15,0±7,98%) cazuri şi moderate în 4 (40,0±10,98%) (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. *Valorile pH-ului în diferite tipuri ale sindromului HELLP (perioada postnatală)*

Parametru		Total paciente cu sindromul HELLP (n=55)			X^2	P*
		HELLP1 n_1=20	HELLP2 n_2=22	HELLP3 n_3=13		
Acidemie	Moderată (pH 7,3÷7,38)	1	16	0	20,8	••••
	Severă (pH 7,0÷7,3)	10	1	0	14,23	••••
	Terminală (pH < 7,0)	2	0	0	3,48	•
	Total (n=30)	13	17	0	9,58	•••
pH (7,38÷7,42)		0	0	8	25,92	••••
Alcalemie	Moderată (pH 7,42÷7,5)	4	5	5	1,04	•
	Severă (pH > 7,5)	3	0	0	5,26	•
	Terminală stare de comă	0	0	0	-	-
	Total (n=17)	7	5	5	0,76	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; ••• - p<0,01; •••• - p<0,001.

În condiţiile unei producţii constante de CO_2, o valoare normală a concentraţiei de CO_2 din sângele arterial arată un nivel normal al ratei ventilaţiei alveolare, în vreme ce o creştere sau o descreştere a $PaCO_2$ indică respectiv o reducere sau o majorare a ventilaţiei alveolare în raport cu producţia de CO_2. La femeile gravide începând cu perioada II de sarcină are loc creşterea minut-volumului-ventilator cu 50%, pe contul creşterii cu 40% a volumului respirator şi creşterii cu 15% a frecvenţei respiratorii. Dat fiind faptul că la gravide spaţiul mort rămâne neschimbat, ventilaţia alveolară creşte cu 70%, cauzând scăderea presiunii parţiale a CO_2 în sângele arterial şi venos. $PaCO_2$ în medie constituie 32 mm Hg, dezvoltarea alcalozei fiind compensată prin scăderea nivelului seric al bicarbonaţilor. Valorile PCO_2 în sângele arterial şi venos la bolnavele cu sindromul HELLP au avut o evoluţie corespunzătoare tulburărilor metabolismului acido-bazic.

Perioada prenatală. Studiul valorilor presiunii parţiale a bioxidului de carbon, determinate la bolnave în perioada prenatală, a depistat că la majoritatea gravidelor s-a identificat starea de hipocapnie atât în sângele arterial la 21 (48,84±7,62%) de gravide, cât şi în cel venos la 21 (48,84±7,62%) de femei, dintre ele la o gravidă (4,06±4,31%) – hipocapnie severă. La 12 (27,91±6,84%) gravide a fost constatată starea de hipercapnie: la 8 (66,67±13,60%) bolnave – moderată, la 4 (33,33±13,61%) bolnave – severă.

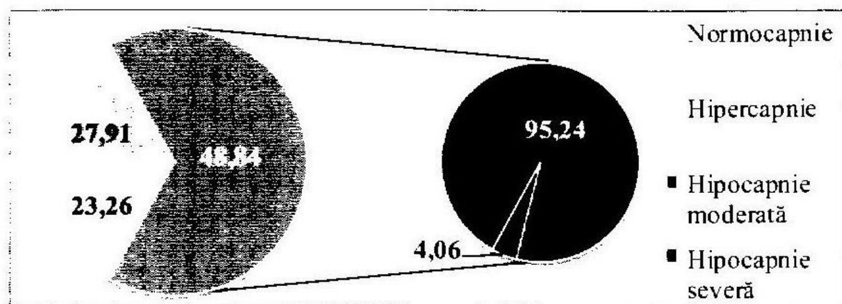


Fig. 3.1. *Valorile presiunii parţiale a dioxidului de carbon (perioada prenatală) (%)*

În perioada prenatală, la pacientele din toate grupurile de studii predomină starea de hipocapnie, preponderent la gravidele cu HELLP3 în 16 (76,19±9,29%) cazuri. La 16 (61,54±9,54%) bolnave cu HELLP3 şi la 4 (28,57±12,07%) bolnave cu HELLP2 a fost identificată hipocapnie moderată, iar la o gravidă (33,33±27,21%) cu HELLP1 – severă.

Studiul modificărilor valorii absolute a PCO_2 măsoară componenta respiratorie, sau carbonică, a anomaliei acido-bazice existente. La 4 (9,3±4,50%) gravide din studiu – 2 (14,29±9,35%) gravide cu HELLP2 şi 2 (66,66±27,21%) cu HELLP1 – a fost apreciată hipercapnie severă, ceea ce indică componenta respiratorie a dezechilibrului, clinic manifestată prin sindromul ALI/ARDS (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. *Valorile presiunii parțiale a dioxidului de carbon în perioada prenatală*

Parametru, mm Hg		Total paciente cu sindromul HELLP (n=43)			X^2	P*
		HELLP1 n_1=3	HELLP2 n_2=14	HELLP3 n_3=26		
Hipo-capnie	Moderată: arteră 30÷36	0	4	16	3,62	•
	Severă: arteră < 30	1	0	0	13,26	•••
	Total (n=21)	1	4	16	3,58	•
Normocapnie (Total n=10)		0	2	8	2,10	•
Hiper-capnie	Moderată: arteră 44÷50	0	6	2	6,68	••
	Severă: arteră > 50	2	2	0	2,45	•
	Total (n=12)	2	8	2	9,69	•••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; ••• - p<0,001.

Perioada postnatală. La pacientele cercetate perioada postnatală a fost caracterizată prin repartizarea neuniformă a hipocapniei şi hipercapniei – 26 (50,0±6,73%) şi 17 (32,69±6,35%), respectiv. La majoritatea – 25 (96,15±7,46%) din lăuze – au fost determinate valori severe ale hipocapniei, iar hipocapnie moderată a fost la o singură (3,85±3,77%) bolnavă. Dintre pacientele cu hipercapnie, la 16 (94,12±9,59%) aceasta a fost moderată, iar la o lăuză (5,88±5,33%) – severă.

Starea de hipercapnie a fost determinată la lăuzele din toate grupurile de studiu: la 5 (29,41±4,89%) cu HELLP3, la 11 (64,71±6,28%) cu HELLP2 şi la 1 (5,88±6,28%) – cu HELLP1. Hipocapnia moderată a fost apreciată la o lăuză (3,85±3,77%) cu HELLP3. Hipocapnie severă în sângele arterial au manifestat 14 (53,85±9,77%) femei cu HELLP1 şi 11 (42,30±10,89%) cu HELLP2.

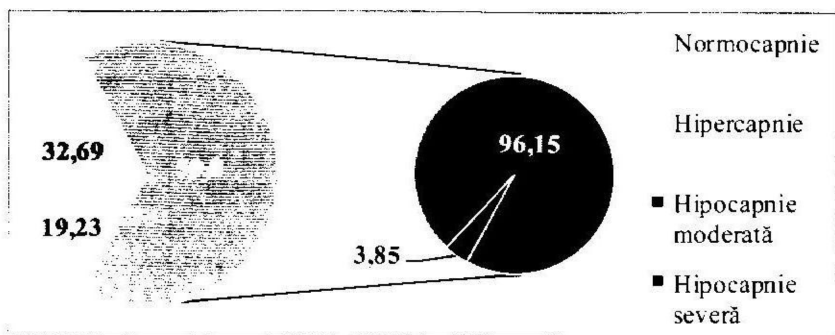


Fig. 3.2. *Valorile presiunii parțiale a dioxidului de carbon (perioada postnatală) (%)*

Valorile presiunii parţiale a dioxidului de carbon determinate în sângele venos au arătat hipocapnie moderată la o singură pacientă (8,33±7,97%) cu HELLP1 şi severă la 25 (96,15±7,46%) de paciente (14 (53,85±9,77%) cu HELLP1 şi 11 (42,30±10,89%) cu HELLP2). Starea de hipercapnie a fost evaluată la pacientele cu sindromul HELLP1 şi 2: la 7 (41,18±7,50%) şi 10 (58,82±7,52%) bolnave, respectiv. La 10 (47,61±6,89%) paciente cu HELLP2 şi 6 (31,58±10,66%) cu HELLP1 a fost determinată hipercapnie moderată, iar la o lăuză (5,26±3,12%) cu HELLP1 s-a constatat hipercapnie severă.

Am determinat că **în perioada prenatală** gravidele cu sindromul HELLP dezvoltă detresă respiratorie. La 12 (27,91±6,84%) gravide au fost determinate scăderi ale PvO_2. Hipoxemia nu a evoluat sub valorile 25 mm Hg.

Valorile presiunii parţiale a oxigenului în sângele arterial la gravidele cercetate, la care s-a dezvoltat sindromul ALI/ARDS, au fost corespunzătoare fazelor sindromului ALI/ARDS. La 31 (72,09±6,84%) de paciente în sângele venos s-a înregistrat stare de normoxemie şi pe fundalul administrării oxigenoterapiei (FiO_2 = 40%) la .12 (27,91±6,84%) paciente – hipoxemie moderată. Hipoxemia a fost prezentă la toate pacientele cu HELLP1 şi HELLP2, la care s-a dezvoltat ALI/ARDS (Tabelul 3.5).

Tabelul 3.5. *Valorile presiunii parțiale a oxigenului (perioada prenatală)*

Parametru		Total (n=43)		HELLP1 n_1=3	HELLP2 n_2=14	HELLP3 n_3=26	X^2	P*
		abs.	P ±ES%					
PaO_2, mm Hg	80÷90	19	44,19± 7,54%	0	2	17	3,26	•
	70÷80	12	27,91± 6,84%	1	2	9	13,26	•••
	60÷70	2	4,65 ±3,21	0	2	0	3,58	•
	< 60	10	23,26 ±6,44	2	8	0	2,10	•
PvO_2, mm Hg	< 25	10	23,26 ±6,44	1	6	3	6,68	••
	25÷36	2	4,65 ±3,21	0	2	0	2,45	•
	> 42	31	72,09 ±6,84	2	6	23	9,69	•••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; ••• - p<0,01.

În perioada postnatală la pacientele din studiu valorile PvO_2 au fost mai variate: la 25 (45,45±6,71%) de bolnave s-au înregistrat valori scăzute, inclusiv la o lăuză (1,82±1,81%), mai mici de 25 mm Hg; la 6 (10,91±4,20%) valorile PvO_2 au fost mai mari de 42 mm Hg, posibil, argumentat prin dezvoltarea șuntului arteriovenos periferic.

Tabelul 3.6. *Valorile presiunii parțiale a oxigenului (perioada postnatală)*

Parametru		Total (n=55)		HELLP1 (n=20)	HELLP2 (n=22)	HELLP3 (n=13)	X^2	P*
		abs.	P±ES%					
PaO_2, mm Hg	80÷90	9	16,36 ±4,99	2	7	0	6,81	••
	70÷80	11	20,0 ±5,93	6	5	0	1,38	•
	60÷70	11	20,0 ±5,93	11	0	0	4,30	•

	< 60	1	1,82 ±1,81	1	0	0	14,0	••••
PvO_2, mm Hg	< 25	1	1,82 ±1,81	1	0	0	14,0	••••
	25÷36	24	43,64 ±6,69	17	7	0	4,30	•
	> 42	6	10,91 ±4,20	2	1	3	8,92	••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; •••• - p<0,001.

La toate bolnavele din studiu, la care s-a dezvoltat sindromul ALI/ARDS, s-au depistat dereglări ale PaO_2 şi PvO_2. **În perioada postnatală**, la 32 (58,18±6,65%) de paciente cu sindromul HELLP, – inclusiv 12 (54,55±10,61%) paciente cu HELLP2 şi toate pacientele cu HELLP1– valorile presiunii parţiale a oxigenului în sângele arterial au manifestat hipoxemie chiar şi pe fundalul administrării oxigenului cu FiO_2 = 60-100% (Tabelul 3.6).

Bicarbonaţii constituie principalul tampon al organismului, fiind *„rezerva alcalină"*. **În perioada prenatală**, la 8 (14,54±22,59%) din gravidele studiate au fost diminuate bazele în exces în sângele arterial şi în cel venos, iar la altele 34 (61,82±6,55%) se află la limita de jos a valorilor normale (Tabelul 3.7).

Tabelul 3.7. *Valorile bicarbonaţilor (perioada prenatală)*

Parametru		Total paciente (n=43)			X^2	P*
		HELLP1 n_1=3	HELLP2 n_2=14	HELLP3 n_3=26		
Bicarbonat standart, mmol/l	< 21	2	9	6	4,51	•
	> 25	1	0	0	13,29	•••
Baze tampon, mmol/l	< 45	2	9	6	4,51	•
	> 52	1	0	0	13,29	•••
Baze în exces, mmol/l	< –2,3	2	6	0	12,99	•••
	> +2,3	1	0	0	13,29	•••
Bicarbonat actua, mmol/l	< 19	2	9	6	4,51	•
	> 24	1	0	0	13,29	•••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •••• - p<0,001.

La 17 (30,91±6,23%) paciente din studiu bicarbonaţii serici au fost la nivel scăzut, posibil ca o reacţie de compensare a alcalozei respiratorii a gravidelor, cauzate de hipercapnie. Bazele tampon cu bicarbonaţii standard au o dinamică asemănătoare, datorită, probabil, modificărilor concentraţiei ionilor de bicarbonat care intră în componenţa lor. Deficitul de baze are o dinamică asemănătoare cu ceilalţi parametri metabolici ai bilanţului acido-bazic.

Valori la limita inferioară a bicarbonaţilor standard şi a bazelor standard au manifestat 20 (76,92±8,26%) de paciente cu HELLP3, 9 (64,29±12,81%) – cu HELLP2 şi 2 (66,66±27,21%) cu HELLP1. La altele 6 (23,08±8,26%) gravide cu HELLP3 şi 5 (35,71±12,81%) cu HELLP2 s-au determinat valori scăzute ale bicarbonaţilor serici. La 6 (42,86±13,22%) paciente cu HELLP2 şi la 2 (66,66±27,21%) paciente cu HELLP1 la evaluarea bilanţului acido-bazic s-a manifestat deficit de baze şi s-a constatat prezenţa acidozei metabolice, care compensează alcaloza respiratorie precipitată de patologia pulmonară dezvoltată (Tabelul 3.7).

În perioada postnatală la pacientele cu sindromul HELLP datele bilanţului acido-bazic au manifestat scăderea nivelului bicarbonaţilor standard şi a bazelor tampon în sângele arterial şi venos. Frecvenţa indicilor diminuaţi ai bicarbonaţilor este în creştere şi determinată, posibil, de asocierea complicaţiilor şi avansarea gradului de severitate a concomitenţelor extragenitale la aceste paciente. La 29 (52,73±6,73%) de bolnave s-a constatat un deficit de baze, care demonstrează starea de acidoză metabolică. La 3 (5,45±3,06%) paciente a fost crescut nivelul bazelor în exces, ceea ce indică prezenţa alcalozei metabolice.

În perioada postnatală la niciuna din pacientele cu sindromul HELLP3 nu au fost determinate careva devieri de la normă ale nivelului bicarbonaţilor şi ale bazelor tampon sau ale bazelor în exces, posibil datorită unei evoluţii uşoare a patologiei la pacientele din acest grup. La 12 (57,14±10,79%) bolnave cu HELLP2 şi la 12 (63,16±11,07%) bolnave cu HELLP1 în sângele arterial a fost diminuat nivelul bicarbonaţilor standard. Micşorarea nivelului bicarbonaţilor şi al bazelor este direct proporţională cu

severitatea procesului patologic, fiind determinată de originea metabolică a acidozei la bolnavele cu sindromul HELLP. La aceste bolnave descărcările crescute de catecolamine şi alţi mediatori intensifică profund catabolismul celular, care se poate desfăşura normal doar atât timp cât sistemul respirator este capabil să facă un schimb de gaze adecvat cerinţelor crescute, iar hemodinamica poate asigura un flux sangvin adecvat necesităţilor.

La 17 (80,95±8,56%) paciente cu HELLP2 şi la 12 (63,16±11,07%) cu HELLP1 au fost constatate semne de acidoză metabolică cu deficit de baze. Excesul de baze şi creşterea bicarbonaţilor au fost evaluate la 3 (15,79±8,37%) paciente cu HELLP1, iar la 11 (52,38±10,89%) bolnave cu HELLP2 s-a identificat nivelul normal al acestor indici. Aceste devieri moderate, în bilanţul gazelor sangvine nu corespund gradului de severitate a bolii, deoarece la aceste bolnave dereglările metabolismului gazos sunt în continuă agravare – de la alcaloză respiratorie moderată spre acidoză.

Datele echilibrului acido-bazic la pacientele cu sindromul HELLP în perioada prenatală nu au avut dereglări semnficative, decât la acele gravide care au manifestat prezenţa unor complicaţii (sindrom convulsiv, accident cerebral ischemic, insuficienţă renală acută, patologie pulmonară avansată etc.).

Perioada prenatală. Raportul dintre dereglările simple şi cele mixte la aceste gravide este de 1:1. În perioada prenatală acidemia depistată la 10 (23,26±6,44%) paciente cu sindromul HELLP a fost argumentată la 2 (33,33±19,24%) paciente prin acidoză respiratorie după acces de eclampsie – ambele bolnave cu HELLP2; la 6 (13,95±5,28%) paciente – prin acidoză mixtă şi la celelalte – prin acidoză metabolică.

Alcalemia, înregistrată la 2 (4,65±3,21%) bolnave, a fost determinată de dereglări în metabolismul gazos, toate prezentând alcaloză respiratorie. Ultima este manifestată prin creşterea pH-ului şi diminuarea PCO_2 şi AB (HCO_3) – expresie a nivelului de hiperventilaţie (prezenţa tahipneei la toate aceste gravide). Aceste perturbări au fost stabilite până la iniţierea tratamentului intensiv al

insuficienţei respiratorii pe fondalul administrării doar a terapiei cu oxigen (FiO_2 = 40%).

Tabelul 3.8. *Caracterul dereglărilor bilanţului acido-bazic (perioada prenatală)*

Forma dereglării	Total (n=43)		Frecvenţa simptomului (%)			X^2	P*
	abs.	P ±ES%	HELLP1 n_1=3	HELLP2 n_2=14	HELLP3 n_3=26		
Dezechilibre simple	6	13,95 ±5,28					
Alcaloză respiratorie	2	33,33 ±19,24	0	2	0	4,15	•
Acidoză respiratorie	2	33,33 ±19,24	0	2	0	4,15	•
Acidoză metabolică	2	33,33 ±19,24	0	0	2	1,31	•
Dereglări mixte	6	13,95 ±5,28					
Acidoză metabolică acidoză respiratorie	6	100 ±0,0	1	5	0	9,20	••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05.

În perioada postnatală la 9 (16,36±4,99%) paciente cu sindromul HELLP au fost determinate dezechilibre simple, iar la 35 (63,64±6,49%) – dezechilibre mixte. Incidenţa dezechilibrelor mixte în perioada postnatală a crescut de 4,56 ori şi coraportul dezechilibrelor bilanţului acido-bazic de 1:1 a devenit de 1:3,89. La bolnavele cu sindromul HELLP complicat cu semne de detresă respiratorie (LPA/SDRA) s-a constatat stare de acidoză, la majoritatea dintre ele fiind de origine metabolică cauzată de acumularea acizilor nevolatili în urma glicolizei şi a catabolismului proteinelor. Acidoza metabolică la 21 (38,18±6,55%) de bolnave este însoţită de alcaloză respiratorie, deoarece excesul de H^- stimulează activitatea centrilor respiratori şi produce hiperventilaţie cu eliminarea în exces de CO_2, astfel

fiind corectată valoarea raportului pH/$NaHCO_3$ (1/20) şi, consecutiv, valoarea pH-ului plasmatic.

La lăuzele cu sindromul HELLP, în perioada de lăuzie valorile pH-ului au avut variaţii largi, determinând stare de acidemie la 30 (54,55±6,71%) de paciente şi la 14 (25,45±5,87%) – alcalemie (Tabelul 3.9).

Tabelul 3.9. *Caracterul dereglărilor bilanţului acido-bazic (postnatal)*

Forma dereglării	Total (n=55)		Frecvenţa simptomului (%)			X^2	P*
	abs.	P ±ES%	HELLP1 (n_1=20)	HELLP2 (n_2=22)	HELLP3 (n_3=13)		
Dezechilibre simple	9	16,36 ±4,99					
Alcaloză respiratorie	2	3,64 ±2,52	0	1	1	1,37	•
Acidoză respiratorie	1	1,82 ±1,81	0	1	0	1,50	•
Alcaloză metabolică	0	0	0	0	0	9,00	•
Acidoză metabolică	6	10,91 ±4,20	0	6	0	3,48	••
Dereglări mixte	35	63,64 ±6,49					
Acidoză metabolică + acidoză respiratorie	2	3,64 ±2,52	2	0	0	3,48	•
Alcaloză metabolică + acidoză respiratorie	12	21,82 ±5,57	7	2	3	3,23	•
Acidoză metabolică + alcaloză respiratorie	21	38,18 ±6,55	10	11	0	6,49	••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - $p>0,05$; •• - $p<0,05$.

La unele paciente, chiar dacă valorile pH-lui au constatat alcalemie, persistau indicatori ai acidemiei, posibil, argumentate

de includerea mecanismelor compensatorii. Hiperventilaţia prelungită agravează acidoza metabolică şi stimulează producerea de acid lactic, deoarece hipocapnia inhibă piruvatcarboxilaza, enzimă care catalizează transformarea unei cantităţi de acid oxalacetic şi, ca urmare, ciclul Krebs se încetineşte, ceea ce are ca rezultat sinteza mai intensă de acid lactic. Acest fenomen argumentează creşterea numărul de bolnave cu dereglări acido-bazice mixte.

Dezechilibrele simple au fost determinate la 9 (16,36±4,99%) paciente cu sindromul HELLP. Aceste dezechilibre au fost apreciate la o pacientă (8,33±7,97%) din numărul total de femei cu HELLP3 şi la 8 (36,36±10,25%) dintre bolnavele cu HELLP2, dar la niciuna din bolnavele cu HELLP1.

La 35 (63,64±6,49%) de lăuze cu sindromul HELLP se atestă dereglări acido-bazice mixte, la toate pacientele cu HELLP1 şi la 13 (65,0±10,66%) paciente cu HELLP2. Majoritatea pacientelor cu HELLP1 – 10 (50,0±11,18%) şi cele 11 (50,0±10,66%) dintre pacientle cu HELLP2 au avut acidoză metabolică asociată cu alcaloză respiratorie, iar la 2 (9,09±6,13%) a fost constatată acidoză mixtă.

Starea de acidoză mixtă, predominant metabolică, a fost determinată la 2 (3,64±2,52%) lăuze (toate cu HELLP1), fiind că la acea etapă la aceste paciente factorul metabolic a avut o pondere mult mai mare decât cel respirator în producerea stării de acidoză. Stare de alcaloză metabolică cu acidoză respiratorie a fost identificată la 12 (21,82±5,57%) lăuze: 7 (35,0±10,66%) dintre femeile cu HELLP1 şi 3 (23,07±11,68%) dintre femeile cu HELLP3 (Tabelul 3.9). Acţiunile sistemice şi celulare ale acidozei metabolice reprezintă unul dintre coeficienţii patogenici cei mai gravi ai bolnavului critic creând un cerc vicios: acidoza metabolică, posedând efecte vasoconstrictoare, provoacă hipoxie tisulară şi intensifică producerea de acid lactic.

Toate evaluările bilanţului acido-bazic, fără efectuarea unui calcul simplu al găurii anionice, nu pot să caracterizeze pe deplin dezechilibrele acido-bazice mixte. Din ele 29 (52,73±6,73%) de lăuze cu sindromul HELLP, care au prezentat stare de acidoză

metabolică, GA a fost crescută la 25 (45,45±6,71%) de paciente, dintre care la 16 (29,09±6,12%) ulterior s-au constatat valori crescute ale acidului lactic. Confruntarea acestor date cu situaţia clinică a bolnavelor a confirmat prezenţa la ele a cauzelor precipitante de acidoză lactică: stări de şoc, insuficienţă cardiacă, hipotensiune arterială. GA mare la 9 (16,36±4,99%) bolnave a fost motivată de prezenţa insuficienţei renale, care a iniţiat o acidoză uremică. Scăderea GA a fost înregistrată doar la 4 (7,27±3,50%) bolnave, la toate atestându-se o hipoalbuminemie marcată.

Studiul cauzelor precipitante de devieri acido-bazice şi al evoluţiei lor la bolnavele cu sindromul HELLP, reflectate în acest studiu, argumentează un şir de postulate necesare de a fi utilizate în menţinerea homeostazei acido-bazice. Iniţierea corecţiei tulburărilor bilanţului acido-bazic poate fi concepută doar cu respectarea următoarelor deziderate: susţinerea medicamentoasă a mecanismelor reglatoare ale bilanţului acido-bazic (renal, cardiovascular, gastrointestinal, cutanat) pentru compensarea devierilor provocate de sindromul HELLP; suportul terapeutic pentru menţinerea funcţiilor tuturor organelor şi sistemelor: perturbări în statutul hemostazei prin diminuarea factorului anticoagulant – heparina şi factorului procoagulant – tromboplastina; tulburări ale fibrinolizei prin dezvoltarea unei carenţe de activatori ai plasminogenului; diminuarea secreţiei de prostaciclină cu eliberarea în exces a tromboxanului A_2; scăderea funcţiei de filtrare pentru produsele de degradare a fibrinei; oxigenoterapia, diversele regimuri de respiraţie spontană, suportul ventilator nu vor avea rezultatul scontat, dacă pacienta va avea un sindrom anemic, stare de hipovolemie.

Modificările electrolitice la bolnavele cu sindromul HELLP

Perioada prenatală. Analiza dezechilibrelor electrolitice la pacientele cu sindromul HELLP a determinat că la majoritatea gravidelor cu această patologie – 19 (44,19±7,54%) – a fost apreciată starea de hiponatriemie, iar la 2 (4,65±3,21%) – hipernatiemie. Hiponatriemia a fost evaluată la bolnavele din toate

clasele de studiu, la 11 (42,30±9,68%) din femeile cu HELLP3, la 7 (50,0±13,36%) paciente cu HELLP2 şi la o bolnavă (33,33±27,21%) cu HELLP1.

Dezechilibrul ionilor de K^- a fost constatat la 22 (51,16±7,62%) bolnave cu sindromul HELLP, dintre care insuficienţa ionilor de K^+ a fost la 16 (37,21±7,37%) gravide. La 6 (13,95±5,28%) bolnave cu insuficienţă renală acută, toate cu HELLP3, a fost înregistrată hiperkaliemie.

Tabelul 3.10. *Modificările hidro-electrolitice în perioada prenatală*

Parametrii hidro-electrolitici	Total (n=43)		Frecvenţa simtomului (%)			X^2	P*
	abs.	P ±ES%	HELLP1 (n_1=3)	HELLP2 (n_2=14)	HELLP3 (n_3=26)		
HipoNa^-emie, < 135 mmol/l	19	44,19 ±7,54	1	7	11		•
HiperNa^-emie, > 145 mmol/l	2	4,65 ±3,21	0	2	0	3,15	•
HipoK^+emie, < 3,5 mmol/l	16	37,21 ±7,37	0	9	7	4,62	•
HiperK^+emie, > 5,5 mmol/l	6	13,95 ±5,28	0	0	6	3,92	•
HipoCa^{2+}emie, < 2,25 mmol/l	34	79,07 ±6,21	3	9	22	0,66	•
HiperCa^{2+}emie, > 2,75 mmol/l	0	0	0	0	0	-	-
HipoCl^-emie, < 95 mmol/l	13	30,23± 5,93	3	7	3	9,62	•••
HiperCl^-emie, > 105 mmol/l	2	4,65 =3,21	0	2	0	3,15	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; ••• - p<0,01.

Pentru majoritatea gravidelor din studiul nostru – 34 (79,07±6,21%) – a fost caracteristică starea de hipocalcemie, care a fost determinată la toate gravidele cu HELLP1, la 9 (64,29±12,81%) – cu HELLP2 şi la 22 (84,61±7,08%) – cu HELLP3. La pacientele cercetate starea de hipocalcemie a fost asociată cu scăderea nivelului seric al ionilor de magneziu, care, la rândul său, este responsabil de apariţia la aceste gravide a

dereglărilor din partea sistemului nervos central. Bilanţul clorului a fost afectat la 16 (37,21±7,37%) gravide cu sindromul HELLP. Majoritatea acestor dereglări s-au manifestat prin hipocloremie – la 14 (32,56±7,15%) bolnave. Insuficienţa ionilor de Cl^- s-a constatat la toate pacientele cu HELLP1, la 7 (50,0±13,36%) paciente cu HELLP2 şi la 3 (11,54±6,22%) – cu HELLP3.

Perioada postnatală a fost caracterizată prin stare de hiponatriemie, determinată la 32 (58,18±6,65%) de lăuze: 14 (70,0±10,24%) bolnave cu HELLP1 şi 16 (72,72±9,49%) – cu HELLP2. Starea de hipernatriemie a fost constatată la 3 (5,45±3,06%) paciente: 2 (9,09±6,13%) bolnave cu HELLP2 şi o lăuză (5,0±4,87%) cu HELLP1. La pacientele cu HELLP3 dezechilibre ale ionilor de natriu (sodiu) nu s-au determinat.

Dereglarea bilanţului ionilor K^+ în perioada postnatală a fost identificată la 30 (54,55±6,00%) de lăuze, dintre care exces de potasiu a fost la 9 (16,36±4,99%) bolnave, care au trecut prin insuficienţă renală acută: 6 (30,0±10,25%) dintre femei cu HELLP1 şi 3 (13,64±7,31%) cu HELLP2.

Tabelul 3.11. *Modificările hidro-electrolitice în perioada postnatală*

Parametrul hidro-electrolitic	Total (n=55)		HELLP1 (n_1=20)	HELLP2 (n_2=22)	HELLP3 (n_3=13)	X^2	P*
	abs.	P ±ES%					
HipoNa^+emie, < 135 mmol/l	30	54,55 ±6,71	14	16	0	9,30	•••
HiperNa^+emie, > 145 mmol/l	3	5,45 ±3,06	1	2	0	1,98	•
HipoK^+emie, < 3,5 mmol/l	21	38,18 ±6,55	7	14	0	8,74	••
HiperK^+emie, > 5,5 mmol/l	9	16,36 ±4,99	6	3	0	4,51	•
HipoCa^{2+}emie, < 2,25 mmol/l	43	78,18 ±5,57	19	21	3	6,61	••
HiperCa^{2+}emie, > 2,75 mmol/l	0	0	0	0	0	-	-
HipoCl^-emie, < 95 mmol/l	18	32,73 ±6,35	15	3	0	23,46	••••

HiperCl⁻emie, > 105 mmol/l	4	7,27 ±3,50	0	4	0	6,04	••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; ••• - p<0,01; •••• - p<0,001.

Hipokaliemia a fost determinată la majoritatea pacientelor cu sindromul HELLP – 21 (38,18±6,55%): 7 (35,0±10,66%) dintre bolnave cu HELLP1 şi 14 (63,64±10,25%) cu HELLP2, fapt cauzat de administrarea diureticelor de ansă şi a glucocorticoizilor, de prezenţa dereglărilor dispeptice şi de starea de poliurie la aceste paciente.

Modificarea ionilor de Ca^{2-} a fost prezentă la 43 (78,18±5,57%) de lăuze – la toate pacientele cu HELLP1 şi HELLP2, starea de hipercalcemie nefiind înregistrată în niciuna din clasele de studiu.

Dezechilibrul ionilor de Cl^- a avut loc la 22 (40,00±6,85%) de paciente cu sindromul HELLP **în perioada postnatală**: starea de hipocloremie fiind la 18 (32,73±6,35%) lăuze – toate bolnave cu HELLP1 şi 3 (5,45±3,06%) – cu HELLP2; hipercloremie s-a apreciat la 4 (7,27±3,50%) paciente, toate cu HELLP3 (Tabelul 3.11).

Dezechilibrele bilanţului ionilor de Na^+, la pacientele cu sindromul HELLP incluse în studiu, s-au manifestat prin hipernatriemie la 2 (3,64±2,52%) gravide şi la 3 (5,45±3,06%) lăuze, iar hiponatriemie la 19 (44,19±7,54%) gravide şi la 35 (63,64±6,49%) de lăuze. La pacientele cu sindromul HELLP natriul este păstrat în organism printr-un sistem complex de mecanisme care conduc la diminuarea pierderilor urinare şi cutanate. Acest fenomen începe imediat după stresul operator şi de naştere şi se menţine mai multe zile. Datorită acestui mecanism, la pacientele cu sindromul HELLP concentraţia natriului în serul sangvin nu suferă perturbări, variind doar în limite normale, ulterior la asocierea complicaţiilor (detresă respiratorie) se instalează o hiponatriemie sub valorile 130 mmol/l la majoritatea bolnavelor. Evaluarea prezenţei cauzelor precipitante de hiponatriemie la bolnavele cu sindromul HELLP (Tabelul 3.12) ne-a demonstrat că deficitul de sodiu a fost determinat de

pierderile de sodiu prin eliminări excesive (dereglări dispeptice, administrarea diureticelor, poliurie) pe fundalul aportului insuficient.

Tabelul 3.12. *Cauzele precipitante de hiponatriemie*

Cauza	Prenatal (n=19)	Postnatal (n=32)	X^2	P*
	abs.	abs.		
Administrarea diureticelor	3	9	0,77	•
Dereglări dispeptice	19	9	11,22	••••
Poliurie	0	32	19,00	••••
Transpiraţii abundente	19	0	32,00	••••
Aport scăzut	19	8	6,71	•••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; ••• - p<0,01; •••• - p<0,001.

Modificările ionilor de potasiu la pacientele cu sindromul HELLP **în perioada prenatală** s-au manifestat prin hipokaliemie (< 3,5 mmol/l) la 16 (37,21±7,37%) bolnave şi prin hiperkaliemie (> 5,5 mmol/l) la 6 (13,95±5,28%) paciente. **În perioada postnatală** dereglarea bilanţului ionilor K^- a fost mai spectaculoasă şi s-a identificat la 30 (54,55±6,71%) de lăuze, dintre care exces de potasiu a fost la 9 (16,36±4,99%) bolnave, iar hipokaliemia a fost determinată la 21 (38,18±6,55) de paciente.

Evaluarea frecvenţei stărilor patologice precipitante de hipokaliemie la bolnavele cu sindromul HELLP a depistat prezenţa acestor patologii la toate pacientele: în tratamentul bolnavelor au fost prezente diureticele de ansă şi corticosteroizii, remedii care favorizează diminuarea kaliului în serul sangvin; în metabolismul acido-bazic la majoritatea pacientelor au fost înregistrate mari devieri ale pH-ului, de la acidoză pronunţată până la alcaloză, la majoritatea bolnavelor cu deficit de kaliu atestându-se şi stări de alcaloză; la toate aceste bolnave a fost stabilit catabolism proteic şi lipidic de stres; la momentul spitalizării unele dintre aceste bolnave aveau un aport insuficient de kaliu. Posibilele cauze precipitante de hipokaliemie (administrarea diureticelor de ansă şi a glucocorticoizilor, dereglări dispeptice, poliurie, alcaloză) au fost

prezente la majoritatea bolnavelor cu sindromul HELLP cu deficit de potasiu în ser (Tabelul 3.13).

Tabelul 3.13. *Cauzele precipitante ale hipokaliemie*

Cauza hipokaliemiei	Prenatal (n=16)		Postnatal (n=31)		P
	abs.	P ±ES%	abs.	P ±ES%	
Administrarea diureticilor de ansă	0	0	28	90,32 ±5,31	<0,001
Administrarea glucocorticoizilor	16	100	31	100	-
Alcaloză	16	100	2	6,45 ±4,41	<0,001
Catabolism de stres	12	38,71 ±12,18	31	100	<0,001
Hipernatriemie	2	12,50 ±8,27	3	9,67 ±5,31	>0,05
Dereglari dispeptice	14	87,50 ±8,27	9	29,03 ±8,15	<0,001
Poliurie	0	0	31	100	-
Aport scăzut	10	62,50 ±12,10	6	19,36 ±7,09	<0,01

Hiperkaliemia a fost determinată doar la bolnavele cu funcţie renală compromisă. Instalarea diurezei forţate a redus valorile hiperkaliemiei la aceste bolnave.

Corecţia perturbărilor bilanţului potasiului este mult mai dificilă, deoarece potasiul este principalul cation al compartimentului intracelular, metabolismul lui fiind intim legat de funcţiile celulare. Administrarea de soluţii deţinătoare de kaliu nu poate regla uşor acest bilanţ, deoarece rinichii elimină rapid excesul de potasiu, iar în condiţiile de hipokaliemie kaliuria nu scade, potasiul continuând a fi excretat prin urină în cantitate de 20÷40 mEq/l/24h indiferent de aportul potasic. Administrarea soluţiilor de kaliu necesită controlul concentraţiei atât a ionilor de kaliu, cât şi a celor de calciu, deoarece uşor se poate instala o stare de hiperkaliemie funcţională în condiţiile nivelului normal de kaliu în plasmă datorită carenţei ionilor de Ca^{2+}.

Perturbările bilanţului calciului au fost prezente la 34 (79,07±6,21%) de gravide şi la 43 (78,18±5,21%) de lăuze din studiu, manifestate doar prin hipocalcemie. La lăuzele cu sindromul HELLP au fost prezente majoritatea cauzelor precipitante de hipocalcemie cu o frecvenţă foarte înaltă: transfuziile de componente sangvine 43 (100%), sindromul CID – 43 (100%), dereglări dispeptice – 18 (41,86±7,52%), alcalemie – 2 (4,65±3,21%) şi remediile terapeutice declanşatoare de hipocalcemie (diureticele) – 34 (79,07±6,21%), glucocorticoizii – 43 (100%) (Tabelul 3.14).

Tabelul 3.14. *Prezenţa cauzelor precipitante de hipocalcemie (perioada perinatală)*

Cauza hipocalcemiei	Prenatal (n=34)		Postnatal (n=43)		P
	abs.	P±ES%	abs.	P±ES%	
Administrarea diureticelor de ansă	0	0	34	79,07±6,21	<0,001
Administrarea glucocorticoizilor	34	100	43	100	-
Transfuzii de componente sangvine	5	14,71±6,07	43	100	<0,001
Alcaloză	4	11,76±5,52	2	4,65±3,21	>0,05
Dereglari dispeptice	15	44,12±8,51	18	41,86±7,52	>0,05
Administrarea terapiei magneziene	34	100	43	100	-
Sindromul CID	34	100	43	100	-

Bilanţul clorului a fost afectat la 16 (37,21±7,37%) gravide şi la 22 (40,0±6,85%) de lăuze cu sindromul HELLP. Majoritatea acestor dereglări s-au manifestat prin hipocloremie: la 14 (32,56±7,15%) bolnave prenatal şi la 18 (32,72±6,59%) postnatal. Hipocloremia a putut fi cauzată de prezenţa dereglărilor dispeptice (vomei), pe fundalul aportului insuficient de clorură de sodiu până la instalarea terapiei intense cu fluide.

Administrarea serului fiziologic în doze corespunzătoare necesităţilor bolnavului critic a permis stabilirea valorilor clorului în limite normale la toate bonavele.

Tulburările hemostazei la bolnavele cu sindromul HELLP

La pacientele cu sindromul HELLP are loc o suprasolicitare a sistemelor de hemostază, care se decompensează esențial în timpul nașterii sau operației cezariene. După evacuarea fătului din cavitatea uterină la aceste bolnave, are loc scăderea bruscă a presiunii intraabdominale, încetinirea microcirculației la nivelul capilarelor și, pe fundalul sindromului CID, sub acțiunea tromboplastinei tisulare circulante, progresează rapid și devine necontrolabilă microtromboza vaselor capilare, se epuizează rapid factorii de coagulare și faza de hipercoagulare repede trece în faza de hipocoagulare a sindromului CID cu dezvoltarea multiplelor complicații hemoragice caracteristice sindromului HELLP. A fost studiată hemostaza efectuând analiza parametrilor mecanismului parietotrombocitar (primar, microcircular) și a mecanismelor plasmatic (macrocircular, secundar), fibrinolitic și antifibrinolitic.

Statutul mecanismului parietotrombocitar (primar, microcircular) la bolnavele cu sindromul HELLP. Conform datelor capitolului 2 sindromul SIRS a fost prezent la toate pacientele din studiu. În capitolele precedente au fost descrise și alte semne și sindroame patologice care însoțesc sindromul HELLP. Toate acestea au indus devieri în homeostazia pacientelor cercetate, direct sau indirect, provoacând schimbări în statutul hemostatic. Modificările hemostazice, induse de procesele inflamatorii, sunt o realitate, variată în proporții și conținut, dependentă de perioada perinatală, forma clinică și statutul imun al organismului. Dezordinile hemostatice, determinate de procesele inflamatorii, decurg sub forme acute subcompensate și supracompensate de diseminare intravasculară. Posibilitatea evaluării acestor modificări hemostaziologice poate servi ca reper în efectuarea măsurilor de profilaxie și tratament ale complicațiilor tromboembolice și trombohemoragice.

Studiul probei cu manjeta. La pacientele din studiu a fost efectuată proba cu manjeta, obținându-se următoarele rezultate: **prenatal**, din 43 de paciente, la majoritatea – 38 (88,37±4,89%) – proba cu manjetă indică rezultat slab pozitiv, la 3 (6,98±3,89%) –

probă pozitivă şi la altele 2 (4,65±3,21%) gravide se determină proba brusc pozitivă, fapt care indică fragilitatea sporită a capilarelor la aceste bolnave (Figura 3.3).

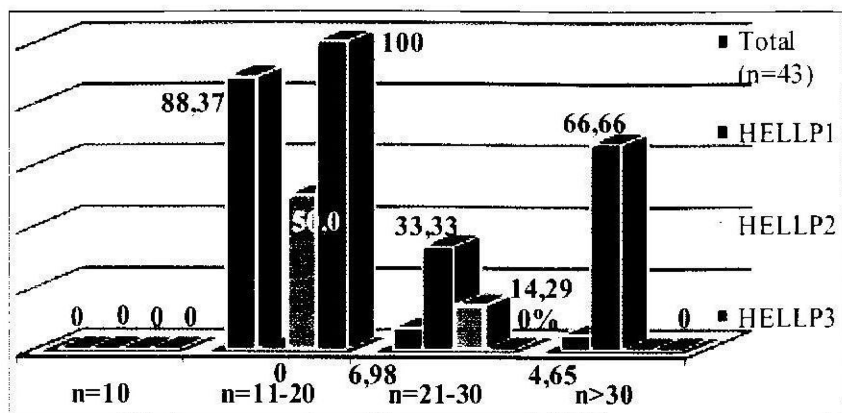


Fig. 3.3. *Valorile testului cu manjetă (prenatale) (%)*

Rezultat slab pozitiv la proba cu manjetă au manifestat toate gravidele cu HELLP3 şi 7 (50,0±13,36%) paciente cu HELLP2, la proba pozitivă – o gravidă (33,33±27,21%) cu HELLP1 şi 2 paciente (14,29±9,35%) cu HELLP2, şi la majoritatea – 2 (66,66±27,21%) femei cu HELLP1 proba a fost brusc pozitivă. Apariţia excesivă a peteşiilor la efectuarea probei cu manjetă este determinată de rezistenţa capilară scăzută pe fundalul trombocitopeniei şi microangiopatiei diseminante în toate grupurile de studiu.

În perioada postnatală la pacientele cu sindromul HELLP valori normale ale testului cu manjetă nu au fost determinate în niciunul din grupurile de studiu. La 38 (69,09±6,23%) de lăuze a fost proba pozitivă şi brusc pozitivă, ceea ce este de 1,9 ori mai mult decât **în perioada prenatală**.

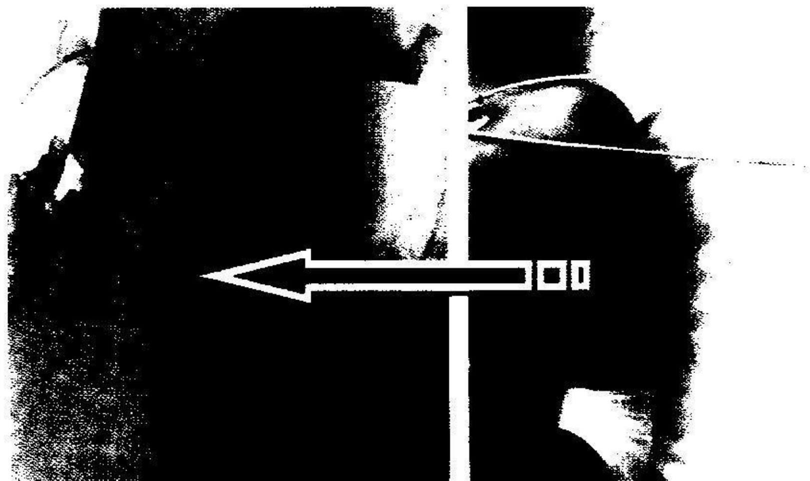


Fig. 3.4. *Testul cu manjeta brusc pozitiv*

La 27 (49,09±6,74%) de lăuze cu sindromul HELLP rezistenţa capilară a fost extrem de joasă, fapt demonstrat de rezultatul brusc pozitiv al probei cu manjetă. Intensitatea slab pozitivă a probei a fost la 11 (84,62±10,01%) lăuze cu HELLP3 şi la 6 (27,27±9,49%) lăuze cu HELLP2. Fragilitate exagerată şi valoare pozitivă sau brusc pozitivă la testul cu manjetă au arătat 16 (72,72±9,49%) bolnave cu HELLP2 şi toate pacientele cu HELLP1 (Figura 3.5).

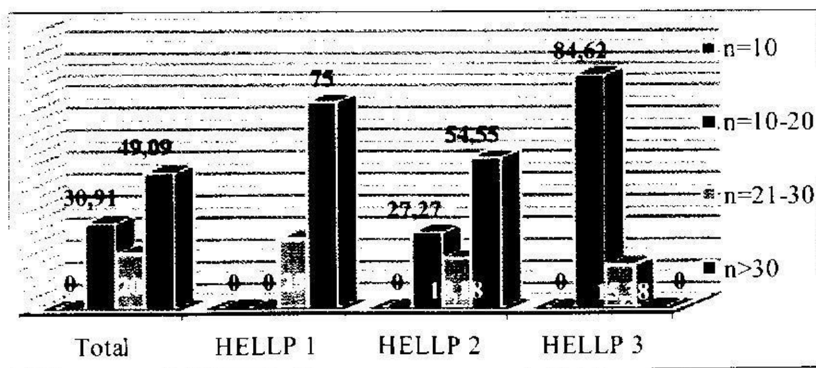


Fig. 3.5. *Valorile testului cu manjetă în perioada postnatală (%)*

Studiul variației numărului de trombocite. Studierea frecvenței depleției trombocitare a fost în centrul atenției studiului nostru, deoarece trombocitopenia ca fenomen patologic de bază în sindromul HELLP are consecințe grave și multiple asupra altor organe și sisteme. Trombocitopenia în limitele $0 \div 50 \times 10^3/mm^3$ nu schimbă starea generală a pacientelor, nu provoacă anumite acuze subiective, dar este periculoasă prin apariția hemoragiilor interne la diferite organe și prin dezvoltarea accidentelor cerebrale vasculare hemoragice. Ea este însoțită de sângerare sporită și probleme legate de stoparea hemoragiilor, de apariția peteșiilor și a echimozelor pe suprafața membrelor corpului, de sângerări la nivelul mucoaselor.



Fig. 3.6. *Echimoze*

Ținând cont, că numărul de trombocite la bolnavele cu sindromul HELLP a variat pe parcursul plasării în unitatea de terapie intensivă la fiecare femeie în particular, noi am fixat toate momentele de limită de jos a trombocitopeniei și am documentat

în acest moment corelaţia dintre nivelul de trombocite şi manifestările hemoragice.



Fig. 3.7. *Peteşii din cadrul trombocitopeniei*

Datele studiului nostru au arătat că **în perioada prenatală** la pacientele cu sindromul HELLP au fost determinate următoarele semne clinice cauzate de trombocitopenie: la 11 (25,58±6,28%) bolnave au apărut peteşii multiple pe suprafaţa corpului: pe membrele superioare, inferioare, gât şi faţă, dintre care numai la 3 (6,98±3,89%) bolnave aceste semne clinice au apărut la un număr de trombocite mai mic de $50 \times 10^3/mm^3$, iar la 8 (18,60±5,94%) gravide – la valori mai neînsemnate ale trombocitopeniei (6 (13,95±5,28%) – la $50 \div 100 \times 10^3/mm^3$ şi 2 (4,65±3,21%) – la $100 \div 150 \times 10^3/mm^3$).

Echimoze au fost identificate la 5 (11,63±4,89%) bolnave, la 2 (4,65±3,21%) dintre aceste gravide ele au apărut la trombocitopenia ce depăşeşte $50 \times 10^3/mm^3$. Delivrenţa precoce a placentei normal inserate a avut loc la 2 (4,65±3,21%) femei cu trombocitele în limitele $100 \div 150 \times 10^3/mm^3$. La 5 (11,63±4,89%) bolnave au fost apreciate sufuziuni sangvinolente la nivelul mucoaselor bucale şi nazale – 2 (4,65±3,21%) şi gastrice – 3 (6,98±3,89%).

Studiind manifestările hemoragice la pacientele cu sindromul HELLP **în perioada postnatală**, s-a constatat, că numărul pacientelor cu peteşii şi echimoze a crescut de 2,4 ori, comparativ cu perioada prenatală şi a ajuns la 34 (61,82±6,55%) de bolnave.



Fig. 3.8. *Peteşii, echimoze*

La 19 (34,55±6,41%) bolnave din studiu au fost determinate sufuziuni sangvinolente la nivelul mucoaselor: la 12 (21,82±5,57%) lăuze – nazale şi gingivale, la 5 (9,09±3,88%) – conjunctivale şi la 5 (9,09±3,88%) – gastrice. La 2 (3,64±2,52%) paciente s-a format hematom al vaginului în urma traumatismului căilor de naştere. La aceste lăuze a fost identificată trombocitopenie marcată (sub $50\times10^3/mm^3$). La 29 (52,73±6,73%) de paciente cu trombocitopenia mai joasă de $100\times10^3/mm^3$ au fost constatate complicaţii hemoragice postoperatorii. Hemoragii intraabdominale s-au dezvoltat la 15 (27,27±6,00%) bolnave, dintre care la o pacientă (1,82±1,81%) a fost hemoragie retroperitoneală. Aceste paciente au fost identificate cu trombocitopenia mai joasă de $50\times10^3/mm^3$. La alte 14 (25,45±5,87%) paciente cu trombocitopenia mai puţin marcată ($50\div100\times10^3/mm^3$) a avut loc formarea colecţiei de sânge în regiunea plăgii postoperatorii cu extinderea hematomului în peretele abdominal supra-aponeurotic.



Fig. 3.9. *Hematom al plăgii, echimoze şi peteşii*

Multitudinea manifestărilor hemoragice la pacientele cu sindromul HELLP este direct proporţională cu nivelul de trombocitopenie. Deşi datele literaturii de specialitate denotă pericolul dezvoltării hemoragiilor interne la o trombocitopenie mai joasă de 30×10^3/mm^3 (Hoffbrand A.V., Moss P.A.H., Pettit J.E., 2006), studiul nostru a identificat apariţia acestor complicaţii la o trombocitopenie mult mai neînsemnată, fiind însoţită de fragilitatea sporită a capilarelor şi prezenţa hipertensiunii arteriale severe.

Studiul valorilor timpului de sângerare Duke. În Figura 3.10 sunt reflectate variaţiile valorilor timpului de sângerare Duke > 4 min. la bolnavele din studiu. **În perioada prenatală** s-a înregistrat prelungirea timpului de săngerare > 4 min. doar la 3 (6,98±3,89%) gravide, toate fiind cu sindromul HELLP1 cu trombocitopenie marcată.

După rezolvarea sarcinii la pacientele studiate datele probei Duke au prezentat valori crescute peste 4 min. ale timpului de sângerare la 36 (65,45±6,41%) de lăuze: toate bolnavele cu HELLP1 şi 72,72±9,49% din bolnavele cu HELLP2. Menţionăm că toate lăuzele cu sindromul HELLP, care au prezentat creşterea

timpului de sângerare peste 4 min., au avut număr scăzut de trombocite sub $100\times10^3/mm^3$.

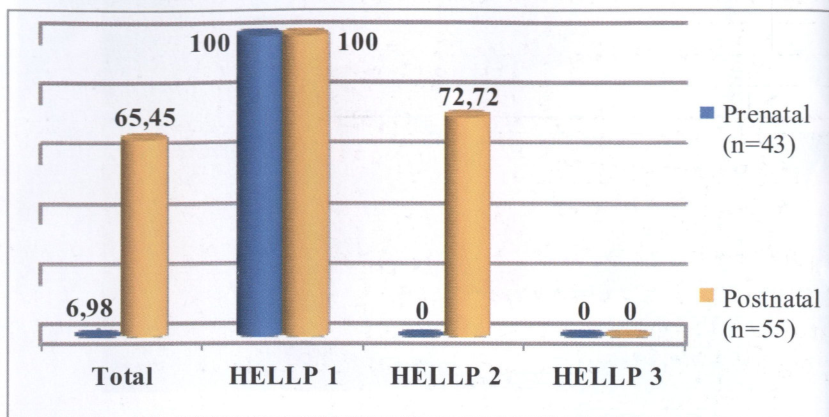


Fig. 3.10. *Valorile timpului de sângerare Duke > 4 min. (%)*

Devierile mecanismului plasmatic (secundar, macrocircular) la bolnavele cu sindromul HELLP. Pe parcursul perioadei perinatale la majoritatea pacientelor cu sindromul HELLP incluse în studiu s-a înregistrat devierea de la normă a timpului de coagulare Lee-White. **În perioada prenatală** valorile timpului de coagulare Lee-White sunt anormale preponderent la pacientele cu HELLP1 şi HELLP2 şi se manifestă prin caracteristici care ne atestă stare de hipercoagulare. Valorile timpului de coagulare Lee-White < 5 min. s-au depistat la toate pacientele cu sindromul HELLP1, la 8 (57,14±13,22%) bolnave cu HELLP2 şi la 14 (53,85±9,77%) paciente cu HELLP3. Valori ale timpului de coagulare Lee-White peste 12 min. nu au fost determinate în niciunul din grupurile de studii din perioada prenatală.

Procesele de formare a activatorilor protrombinei sunt declanşate la majoritatea bolnavelor cu sindromul HELLP în perioiada prenatală. Aceste date vor fi la baza argumentării tratamentului cu plasmă proaspăt congelată şi heparine în corecţia devierilor hemostatice la bolnavele incluse în studiu.

Tabelul 3.15. *Valorile timpului de coagulare Lee-White*

Valorile (min.)	Prenatal (n=43)	Postnatal (n=55)	X^2	P*
< 5	25	18	3,55	•
5-12	18	15	3,17	•
> 12	0	22	17,2	••••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; ••• - p<0,01; •••• - p<0,001.

În Tabelul 3.15 sunt indicate date, care confirmă că majoritatea gravidelor din perioada prenatală – 25 (58,14±7,46%) au prezentat timpul de coagulare mai mic de 5 min., constatând stare de hipercoagulare, şi la niciuna nu au fost manifestări de hipocoagulare cu proba Lee-White peste 12 min.

Lucrurile s-au schimbat odată cu rezolvarea sarcinii şi asocierea complicaţiilor sindromului HELLP (hemoragii obstetricale, stări de şoc, dezvoltarea detresei respiratorii, complicaţiilor septice postoperatorii). **În perioada postnatală** s-au înregistrat stări de hipocoagulare, manifestate prin prelungirea timpului de coagulare peste 12 min., la 25 (45,45±6,93%) de lăuze, dintre care 6 (28,57±9,86%) din bolnavele cu HELLP2 şi toate pacientele cu sindromul HELLP1. Valorile timpului de coagulare Lee-White la bolnavele cu sindromul HELLP variază foarte semnificativ în funcţie de peroada perinatală. Starea de hipercoagulare s-a înregistrat la bolnavele din toate clasele de studiu. După naştere avansează gradul de severitate şi procesele de activare a protrombinazei se *„sting"*. Din acest moment starea de hipercoagulare trece în stare de hipocoagulare.

Studiul valorilor indicelui protrombinic. **Prenatal**, la 18 (41,86±7,52%) paciente au fost scăzute valorile indicelui protrombinic (Tabelul 3.16), iar la 8 (18,60±5,94%) gravide acesta a depăşit nivelul de 105%. **În perioada postnatală** tabloul indicilor hemostatici a variat semnificativ, comparativ cu perioada de până la naştere. Astfel, indicele protrombinic a avut valori scăzute la majoritatea lăuzelor – 40 (72,73±6,00%), dintre care la 21 (38,18±6,55%) de paciente s-au înregistrat scăderi marcate sub 60%.

Tabelul 3.16. *Valorile indicelui protrombinic*

Valorile (%)	Prenatal (n=43)		Postnatal (n=55)		P
	abs.	P±ES%	abs.	P±ES%	
< 60	0	0	21	38,18±6,55	<0,001
61-70	6	13,95±5,28	13	23,64±5,73	>0,05
71-85	12	27,91±6,84	6	10,91±4,20	<0,05
86-105	17	39,53±7,46	15	27,27±6,00	>0,05
> 105	8	18,60±5,94	0	0	<0,01

La 15 (57,69±9,69%) gravide cu HELLP3 se determină valori normale ale indicelui protrombinic. La 6 (23,07±9,68%) gravide cu HELLP3 s-a înregistrat hipoprotrombinemie – 71-85%. Hiperprotrombinemie peste 105% a fost determinată la 5 (19,23±7,72%) paciente cu HELLP3. Numai 2 (14,29±9,35%) gravide cu HELLP2 au avut valorile normale ale indicelui protrombinic cuprins între 85-105%; hiperprotrombinemie peste 105% a fost evaluată la 3 (21,43±10,96%) paciente, celelalte 9 (64,29±12,81%) gravide au avut valori scăzute ale indicelui protrombinic. Toate gravidele cu HELLP1 au manifestat hipoprotrombinemie sub 70%, ceea ce domonstrează consumul factorilor plasmatici de coagulare, care în asociere cu trombocitopenia gravă sugerează posibilitatea declanşării unei hemoragii severe în perioada postnatală/postoperatorie la aceste paciente (Tabelul 3.17).

Tabelul 3.17. *Valorile indicelui protrombinic în diferite tipuri ale sindromului HELLP (prenatal)*

Valorile (%)	Bolnavele cu sindromul HELLP (n=43)			X^2	P*
	HELLP1 $n_1=3$	HELLP2 $n_2=14$	HELLP3 $n_3=26$		
61-70	3	3	0	20,05	••••
71-85	0	6	6	4,49	•
86-105	0	2	15	5,61	•
> 105	0	3	5	0,63	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •••• - p<0,001.

Deci, activarea intensivă şi de lungă durată a potenţialului de coagulare pe parcursul sarcinii la pacientele cu sindromul HELLP provoacă epuizarea sistemului de coagulare.

În perioada postnatală la 15 (27,27±6,00%) femei valoarea indicelui protrombinic a fost în limitele normale. La pacientele cu HELLP3 statutul hemostatic practic nu a suferit modificări şi indicele protrombinic la aceste bolnave a fost la 5 (38,46±13,50%) în limitele normale, iar la altele 8 (61,54±13,49%) a fost apreciată stare de hiperprotrombinemie. La lăuzele cu HELLP2 s-a constatat un alt tablou procoagulant: numai o lăuze (4,54±4,44%) are indicele protrombinic normal, restul bolnavelor au manifestat grad diferit de variaţii patologice ale nivelului protrombinei – valori sub 60% au fost evaluate la 8 (36,36±10,25%) bolnave, la 13 (59,09±10,50%) – indicele protrombinic era scăzut, dar neajungând la nivel critic. În lotul de studiu HELLP1 scăderea indicelui protrombinic a fost determinată la majoritatea lăuzelor – 19 (95,00±9,35%), dintre care la 13 (65,0±10,66%) bolnave au fost identificate valori critice ale indicelui protrombinic. Acest fapt atenţionează despre epuizarea de consum a factorilor de coagulare, mai ales la pacientele cu sindromul HELLP1 (Tabelul 3.18). Confruntarea acestor date cu valorile timpului de coagulare Lee-Withe ne sugerează posibilitatea dezvoltării la bolnavele date a proceselor acute de diseminare vasculară.

Tabelul 3.18. *Valorile indicelui protrombinic (perioada postnatală)*

Valorile (%)	Bolnavele cu sindromul HELLP (n=55)			X^2	P*
	HELLP1 n_1=20	HELLP2 n_2=22	HELLP3 n_3=13		
< 60	13	8	0	8,76	••
61-70	2	11	0	10,82	•••
71-85	4	2	0	5,97	••
> 105	0	0	8	25,86	••••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; •• - p<0,05; ••• - p<0,01; •••• - p<0,001.

Studiul valorilor fibrinogenului. Fibrinogenul este un factor-cheie în formarea cheagului definitiv. Valorile lui în sângele

circulant pot indica diverse stări patologice cu repercusiuni asupra aparatului hemostatic. Conform datelor Tabelului 3.19, am observat că **prenatal** predomină hiperfibrinogenemia, care este determinată la 58,14±7,46% din gravidele din studiu şi indică prezenţa sindromului CID subacut cu o stare de hipercoagulare şi a răspunsului inflamator sistemic la aceste bolnave. **Postnatal** hiperfibrinogenemia a fost prezentă doar la 7 (12,73±4,49%) lăuze, ceea ce este de 4,3 ori mai puţin ($p<0,001$) decât **în perioada prenatală**. Valorile exagerate ale fibrinogenului, la bolnavele cu sindromul HELLP, trebuie privite prin prisma unei stări de subcompensare a sistemului coagulant.

Perioada postnatală, însă, este caracterizată prin frecvenţa înaltă a hipofibrinogenemiei, estimată la 33 (60,00±6,60%) de paciente. Acest fapt demonstrează, că după rezolvarea sarcinii are loc perturbarea severă a sistemului de hemostază. Hipofibrinogenemia –faza finală de epuizare a hemostazei – se dezvoltă în urma complicaţiilor survenite după naştere (hemoragie severă, şoc hemoragic sau de altă geneză, dezvoltarea detresei respiratorii etc.). Valori normale ale fibrinogenului în perioada imediat post-partum au fost determinate la 12 (21,82±5,57%) lăuze din studiu, ceea ce este de 1,8 ori mai puţin decât prenatal.

Tabelul 3.19. *Valorile fibrinogenului*

Valorile fibrinogenului, g/l		Prenatal n=43		Postnatal n=55		P
		abs.	P±ES%	abs.	P±ES%	
< 2		0	0	33	60,00±6,60	<0,001
Hiper-fibrino-genemie	Total	25	58,14±7,46	7	12,73±4,49	<0,001
	4,3÷6	23	53,49±7,61	7	12,73±4,49	<0,001
	6,1÷8,0	2	4,65±3,21	0	0	>0,05

Hiperfibrinogenemia caracteristică **perioadei prenatale** a fost estimată în toate loturile de studiu. Creştere semnificativă a valorilor fibrinogenului peste 6,1 g/l au manifestat gravidele cu HELLP1. Hiperfibrinogenemia în limitele 4,3÷6 g/l a predominat la pacientele cu HELLP2. Valori normale ale fibrinogenului au fost estimate semnificativ ($p<0,05$) la bolnavele cu HELLP3.

Indicele crescut al dezordinelor cantitative ale fibrinogenului determinat la pacientele cu HELLP1 şi HELLP2 este argumentat de prezenţa răspunsului inflamator sistemic şi a microangiopatiei diseminate. Corelarea dinamicii fibrinogenului cu valorile timpului de coagulare Lee-White şi indexul protrombinic ne argumentează prezenţa unei stări de hipercoagulare în perioada prenatală.

Tabelul 3.20. *Valorile fibrinogenului în diferite tipuri ale sindromului HELLP (prenatal)*

Valorile fibrinogenului, g/l	Bolnavele cu sindromul HELLP (n=43)			X^2	P*
	HELLP1 $n_1=3$	HELLP2 $n_2=14$	HELLP3 $n_3=26$		
2,4÷4,2	0	1	17	8,73	••
4,3÷6	1	13	9	6,01	••
> 6	2	0	0	26,56	••••

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; •• - p<0,05; •••• - p<0,001.

Perioada postnatală a schimbat incidenţa valorilor fibrinogenemiei în diferite clase ale sindromului HELLP. Cele mai puţine complicaţii postnatale şi postoperatorii, cu lipsa devierii de la normă a nivelului fibrinogenului, a fost identificate la bonavele cu HELLP3. În clasa HELLP2 sunt prezente date de laborator care suspectează prezenţa sindromului de coagulare intravasculară diseminată în diferite faze de evoluţie: la 4 (7,27±3,50%) lăuze – faza de hipercoagulare, iar în 15 (27,27±6,00%) de cazuri este evaluată o hipocoagulare cu hipofibrinogenemie. În HELLP1, unde au fost prezente cele mai frecvente complicaţii cu decompensarea sistemului de hemostază, toate bolnavele au prezentat valori scăzute ale fibrinogenului, care au necesitat corecţia prin aportul de crioprecipitat, plasmă proaspăt congelată şi a componentelor sangvine (Tabelul 3.21).

Tabelul 3.21. *Valorile fibrinogenului în diferite tipuri ale sindromului HELLP (postnatal)*

Valorile fibrinogenului, g/l	Bolnavele cu sindromul HELLP (n=55)			X^2	P*
	HELLP1 (n_1=20)	HELLP2 (n_2=22)	HELLP3 (n_3=13)		
< 2 g/l	20	15	1	14,86	••••

2,4÷4,2 g/l	0	3	9	8,24	••
4,3÷6 g/l	0	4	3	4,16	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - p>0,05; •• - p<0,05; •••• - p<0,001.

Studiul testului cu etanol. **În perioada prenatală**, la cercetarea testului cu etanol s-a determinat că majoritatea femeilor – 40 (93,02±3,88%) de gravide au avut rezultate negative ale acestui test, dar 3 (6,98±3,89%) bolnave au manifestat rezultate pozitive, ceea ce ne indică prezenţa în plasma cercetată a complexelor trombinice solubile care apar în sindromul de coagulare diseminată.

În perioada postnatală are loc o redistribuire a intensităţii rezultatului testului cu etanol la pacientele din studiu: majoritatea lăuzelor – 35 (63,64±6,49%) au avut testul cu etanol pozitiv, dintre care – la 29 (52,73±6,73%) de bolnave cu intensitate slabă (+, ++), iar la 6 (10,91±4,20%) bolnave – cu intensitate pronunţată (+++, ++++). Aceste rezultate ne demonstrează că în organism are loc liza fibrinei formate şi este declanşată coagularea intravasculară diseminantă (Tabelul 3.22). Aceleaşi legităţi s-au determinat şi la testul cu protamină sulfat (Tabelul 3.23).

Tabelul 3.22. *Testul cu etanol*

Intensitatea rezultatului	Prenatal (n=43)		Postnatal (n=55)		P
	abs.	P±ES%	abs.	P±ES%	
-	40	93,02±3,88	20	36,36±6,49	<0,001
+	3	6,98±3,89	15	27,27±6,00	<0,01
++	0	0	14	25,45±5,87	<0,001
+++	0	0	4	7,27±3,50	<0,05
++++	0	0	2	3,64±2,52	>0,05

În perioada prenatală toate cazurile de valori pozitive ale testului cu etanol au fost identificate la pacientele cu sindromul HELLP1. În celelalte grupuri de studiu testul cu etanol a fost negativ.

În perioada postnatală valorile testului cu etanol au fost negative la toate pacientele cu HELLP3 şi la 5 (23,81±9,29%)

lăuze cu HELLP2. Rezultate pozitive (+, ++) au manifestat 16 (76,19±9,29%) lăuze cu HELLP2 şi 14 (73,68±10,10%) lăuze cu HELLP1, alte 5 (26,31±10,10%) bolnave cu HELLP1 au avut rezulate brusc pozitive (+++, ++++), ceea ce demonstrează prezenţa la aceste paciente a sindromului CID acut, faza de hipocoagulare, care clinic a fost confirmată prin sindromul hemoragic pronunţat.

În perioada prenatală la pacientele cu sindromul HELLP valorile testului cu protamină sulfat au fost determinate negative. Însă după rezolvarea sarcinii, rezultatele testului la pacientele cu sindromul HELLP s-au schimbat vădit – la majoritatea lăuzelor – la 38 (69,09±6,15%) s-au constatat testele cu protamină sulfat positive, fapt ce atestă prezenţa fibrinmonomerilor nepolimerizaţi. Dintre ele, 33 (60,00±6,60%) de lăuze au manifestat probele testului cu protamină sulfat slab pozitive şi pozitive (+, ++), iar la 5 (9,09±3,88%) bolnave – brusc pozitive (+++, ++++) (Tabelul 3.23).

Tabelul 3.23. *Testul cu protamină sulfat*

Intensitatea rezultatului	Prenatal (n=43)		Postnatal (n=55)		P
	abs.	P±ES%	abs.	P±ES%	
-	43	100	17	30,91±6,23	<0,001
+	0	0	22	40,00±6,61	<0,001
++	0	0	11	20,0±5,93	<0,001
+++	0	0	3	5,45±3,06	>0,05
++++	0	0	2	3,64±2,52	>0,05

Studiul testului cu protamină sulfat. Intensitatea testului cu protamină sulfat a avut diferenţe semnificative ale valorilor în loturile studiate: pacientele cu HELLP3 au atestat rezultate negative ale acestui test, iar la bolnavele cu HELLP2 a predominat intensitatea testului slab pozitiv (+, ++) – 17 (77,27±8,93%) paciente; la bolnavele cu HELLP1 – 14 (70,0±10,24%) rezultate slab pozitive şi 6 (30,0±10,25%) – pronunţat pozitive (+++, ++++) (Tabelul 3.24).

Tabelul 3.24. *Testul cu protamină sulfat (postnatal)*

Intensitatea rezultatului	Bolnavele cu sindromul HELLP (n=55)			X^2	P*
	HELLP1 n_1=20	HELLP2 n_2=22	HELLP3 n_3=13		
-	0	5	13	22,50	••••
+	3	12	0	10,65	•••
++	11	5	0	9,87	•••
+++	4	0	0	5,62	•
++++	2	0	0	3,48	•

Legendă: * - GL – gradul de libertate, GL=2; • - $p>0,05$; ••• - $p<0,01$; •••• - $p<0,001$.

Caracteristica morfologică a sindromului HELLP

Baza morfologică a sindromului HELLP este necroza hepatocelulară răspândită, care se manifestă prin creşterea nivelului transaminazelor. Macroscopic ficatul este mărit în dimensiuni, de culoare brună deschisă, în secţiune pestriţă pe contul hemoragiilor subcapsulare şi parenchimatoase multiple confluiente, de diferit calibru, adesea formând hematoame subcapsulare de diferite dimensiuni. La examenul histologic al parenchimului hepatic se determină zone de necroză centrolobulară şi periportală, hemoragii, trombi de fibrină în capilarele sinusoidale, imbibiţie plasmatică a pereţilor arteriolari [167].

În multiplele date din sursele de specialitate pe problemele sindromului HELLP se întâlnesc informaţii controversate despre afectarea morfopatologică a ficatului: unii autori [10,52,71] consideră semnul clasic al acestei patologii necroza periportală sau în focar a parenchimului hepatic, cu depuneri de fibrină în lumenul capilarelor sinusoidale, alţii [87,95] vorbesc despre coincidenţa schimbărilor morfologice ale ficatului în cazul sindromului HELLP şi a distrofiei acute grăsoase a ficatului şi despre imposibilitatea diagnosticului diferenţial morfologic al acestor patologii. Diferenţierea morfologică a afectării hepatice în sindromul HELLP este determinată de lipsa sau prezenţa

sindromului CID, cu depuneri masive de fibrină în capilarele sinusoidale ale ficatului. În acelaşi timp, se urmăreşte prezenţa la aceste paciente a zonelor multiple de necroză parenchimatoasă de dimensiuni şi localizare diferite – periportale, centrolobulare şi multilobulare.

Modificările morfologice apărute în sindromul HELLP poartă caracter similar cu cele ale ficatului şi creierului *„eclamptic"*. Urmările patomorfologice ale eclampsiei sunt trombozele şi necroza fibrinoidă a arteriolelor cerebrale, microinfarcte difuze cu hemoragii peteşiale, edem cerebral pronunţat. Acest lucru este condiţionat de faptul că sindromul HELLP şi eclampsia sunt forme ale preeclampsiei [Ducarme G., Bernuau J., Luton D., 2010; Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A., 2010]. Haddad B. et al. au demonstrat că starea de eclampsie este cu atât mai gravă cu cât termenul sarcinii este mai mic [50].

Pentru sindromul HELLP este caracteristică afectarea rinichilor în formă de nefroză hemoglobinurică, consecinţă a hemolizei şi a prezenţei megacariocitozei patului microvascular pulmonar ca marker morfologic al trombocitopeniei [62]. La nivelul segmentului miometrial al arterelor utero-placentare au fost determinate semne de vasculopatii. În unele cazuri au fost stabilite datele clinice şi de laborator ale sindromului antifosfolipidic (AFL). Este cert faptul că a avut loc manifestarea AFL în formă de sindrom HELLP. În multe cazuri manifestările morfologice ale ficatului se deosebeau de cele descrise mai sus prin lipsa semnelor morfologice ale hemolizei şi ale sindromului CID, iar în hepatocite sunt identificate multiple incluziuni vacuolare lipidice de diferite dimensiuni. În acest caz a fost stabilită forma incompletă a sindromului – ELLP. Datele morfologice obţinute se deosebesc de tabloul morfologic al steatozei hepatice, fapt ce impune aprecierea sindromul HELLP şi a steatozei hepatice ca fiind patologii critice separate [133,168]. Pentru confirmarea diagnosticului este necesară precizarea morfopatologică, inclusiv intravital. Aceasta se poate face în contextul datelor clinice (subiective şi obiective), paraclinice şi a celor morfopatologice, care se referă la biopsia

hepatică [124]. Elementele morfopatologice predominante în cazurile examinate post-mortem în sindromul (H)ELLP includ în special pe cele hepatice şi renale. Examinarea macroscopică cu ocazia autopsiilor consemnează, însa, şi focare hemoragice peteşiale şi sufuziuni sangvine conjunctivale, cutanate, pe suprafeţele de mucoasa şi la nivelul seroasei organelor parenchimatoase, precum purpura cerebri, care poate fi atribuită CID [124].

Diagnosticul diferenţial al sindromului HELLP

Pentru stabilirea diagnosticului sindromului HELLP este nevoie de ţinut cont de:

- perioada de declanşare a sindromului, care corespunde jumătăţii a doua a trimestrului doi, trimestrului trei de sarcină sau perioadei post-partum;
- prezenţa factorilor de risc (preeclampsie severă);
- prezenţa hipertransaminazemiei, însoţită de creşterea valorilor LDH > 600 U/l;
- prezenţa anemiei hemolotice, documentată prin creşterea nivelului hemoglobinei libere (> 2,5 g/l), haptoglobinei, evidenţierea fragmentelor de eritrocite (schizocite, celule triangulare) la examinarea frotiului sangvin;
- prezenţa trombocitopeniei $\leq 150\times10^3/mm^3$;

Pentru a stabili diagnosticul diferenţial la pacientele cu creşterea transaminazelor serice, vor fi luate în consideraţie acele patologii, care sunt însoţite de disfuncţii de ficat. Afecţiunile care antrenează perturbarea funcţiei hepatice la gravide pot fi divizate în două grupe:

I. Afecţiuni hepatice specifice sarcinii: sindromul HELLP, colestaza intrahepatică acută de sarcină, steatoza hepaţică acută de sarcină, disgravidia precoce, forma severă (hyperaemesis gravidarum).

II. Afecţiuni hepatice independente de sarcină: sindrom Budd-Chiari, abces hepatic, hepatită iatrogenă (medicamente

şi substanţe chimice: paracetamol, aspirină, metildopa, sulfanilamide, etanol), ciroză primară biliară, boalaWillson, hepatita A, B, C, D, E, infecţii cu citomegalovirus, mononucleoza infecţioasă, febra Q, leptospiroză, malarie, salmoneloze, toxoplasmoză, deficit de α_1-antitripsină, maladii autoimune, litiaza biliară.

Diagnosticul sindromului HELLP este destul de complicat şi trebuie diferenţiat de: narcomania cocainică, steatoza hepatică acută de sarcină (sindromul Sheehan, distrofia adipoasă (lipidică) acută hepatică de sacină (DAAHS), ficatul gras de sarcină), hepatita virală B, E [13], colangita, colecistita, infecţia căilor urinare, gastrita, boala ulceroasă, pancreatita acută, trombocitopenia imună, deficitul acidului folic, lupusul eritematos, sindromul antifosfolipidic, purpura trombotică trombocitopenică, sindromul hemolitic-uremic [52,54], hepatopatiile provocate de medicamente (hepatopatii iatrogene). În diagnosticul diferenţial trebuie luate în considerare şi hepatopatiile negravidice, şi patologiile ce decurg cu nivelul crescut al transaminazelor. Aceasta categorie de hepatopatii este cu frecvenţă sau severitate sporită în timpul sarcinii şi cuprinde un număr mare de afecţiuni [13].

Colestaza intrahepatică de sarcină este o forma reversibila de colestază care apare la paciente cu predispozitie genetica în ultimele luni de sarcină și se remite la 48 de ore de la naștere. Ea se caracterizează prin prurit cu leziuni tegumentare exclusiv secundare, mai des la nivelul palmelor sau plantelor se observă valori ridicate ale acizilor biliari și dereglări moderate ale funției hepatice. Pruritul se agravează la avansarea sarcinii cu extinderea pe suprafața membrelor și a abdomenului, frecvent devenind generalizat. De obicei, colestaza intrahepatica de sarcina se dezvoltă fără icter, dar ocazional poate să apară icterul, însoțit de anorexie, greață, discomfort abdominal.

Criterii de diagnostic diferențial:

- prurit (mai ales la nivelul palmelor și plantelor);
- hipertransaminazemie, dar valorile LDH nu ajung 600 U/l;
- creșterea valorilor fosfatazei alcaline;

- creşterea nivelului colesterolului şi trigliceridelor;
- hiperbilirubinemie pe contul fracţiei conjugate;
- prelungirea timpului de protrombină (determinat de deficitul de vitamină K, indus de malabsorbţia grăsimilor);
- lipsa markerilor hepatitei A şi B;
- palpator se determină dimensiuni normale ale ficatului.

Anomaliile de laborator se menţin pe perioada de 2-4 săptămâni post-partum. Acidul ursodeoxicolic este cel mai eficient tratament. Se acceptă că în cazul colestazei intrahepatice de sarcină pacientele nu trebuie să nască mai devreme de 37-38 săptămâni, sub monitorizarea strictă a stării intrauterine a fătului.

Steatoza hepatică acută de sarcină (sindromul Sheehan, distrofia adipoasă (lipidică) acută hepatică de sacină (DAAHS), ficatul gras de sarcină) reprezintă o patologie de sarcină, cauzată de o citopatie mitocondrială, în care distrofia lipidică acută hepatică (prin acumulare adipoasă microvaculară în hepatocite) este una din manifestările patologiei sistemice a mitocondriilor, în care se afectează, de asemenea, alte organe (rinichi, pancreas, muşchi, cord, sistem nervos). Factori de risc: primiparitatea, preeclampsia şi sexul masculin al fatului.

DAAHS a fost descrisă ca formă nozologică de Sheehan H.L. în 1940 cu o letalitate până la 90-100%. Această patologie gravă depistată la gravide cu sarcină unipară predominant primipare (67%), are o incidenţă rară (1 caz la 7000-15000 sarcini sau 1 la 1000 nasteri), asemănătoare clinic cu multiple maladii, inclusiv, infecţioase, care prezintă probleme în diagnostic şi tratament cu complicaţii severe şi letalitate înaltă maternă (33%) şi perinatală (76,9%) [7].

Etiologia nu este cunoscută cu exactitate, dar se presupune o citopatie mitocondrială sistemică cauzată de un deficit functional, genetic determinat privind beta-oxidarea mitocondrială a acizilor grasi. Au.fost definite 2 forme ale bolii: forma primara idiopatică şi forma secundară, provocată de tratamentul cu tetraciclină. La examenul morfologic al ficatului se determină steatoză microveziculară a hepatocitelor centrolobulare, sinusoizii –

comprimați, activarea celulelor Kupffer constituie semnul histopatologic tipic de necroză hepatocitară minimă. Aspectele morfopatologice și similaritatea lor privind hepatopatia la copii, care au eroarea înascută privind oxigenarea mitocondrială hepatică a acizilor grasi, sugerează o patogeneză comună. La microscopia electronică se constată steatoză microveziculară și prezența megamitocondriilor cu incluziuni paracristaline. În studiul morfopatologic, se consemnează că steatoza microvaculară a hepatocitelor centrolobulare nu modifică pozitia centrală a nucleului; nu se constată necroza hepatocitară, nici reactie inflamatoare.

Incidenta DAAHS este crescută la femei, în gestația cărora fatul are defectul oxidarii acizilor grași, determinat de mutația genetică ce compromite, partial, procesul de oxidare intramitocondrială a acizilor grași. Studiile efectuate la familiile cu defectul recisiv moștenit al proteinei trifuncționale mitocondriale a demonstrat corelatia dintre această stare patologică și deficiența fetală a 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenazei (engl.: *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase*). În DAAHS, există un deficit funcțional genetic privind oxidarea mitocondriala a acizilor grasi. Acest proces se referă la beta-oxidarea acizilor grași. Această enzimă este în subunitatea alfa a proteinei trifuncționale fetale și catalizează etapa a treia a beta-oxidării acizilor grași cu moleculă lungă [7]. Mutația, care a provocat deficiența enzimatică a CoA-dehidrogenazei, s-a constatat în 19% ale cazurilor de DAAHS. Alelele materne au prevalența mutațiilor acidului glutamic 474 la glutamina – E474Q. Alelele paterne au produs mesajul mutației E474Q la 3 familii și un stop de mutatie-cod la doua familii. Corelatia între DAAHS și mutația E474Q fetală este semnificativă. Screeningul, care abordează această mutație în sarcină cu DAAHS, poate permite stabilirea unui diagnostic precoce cu implicarea tratamentului pentru nou-născut și un diagnostic prenatal în sarcină subsecventă la familia afectată [147]. Acest sindrom apare în a 3-a perioadă a sarcinii. Simptomatologia apare în a 36-a saptamână a sarcinii, dar există cazuri de debut în a

28-a saptamână a sarcinii [16,17]. Semnele clinice sunt nespecifice şi pot mima o intoxicaţie alimentară: greţuri, vărsături (70%), dureri abdominale epigastrice şi în hipocondrul drept (50-80%) [16,17,31]. Asocierea semnelor clinice cu anorexie şi indispoziţie generală poate sugera o infecţie virală [18]. Apoi urmează o perioadă de aproximativ 2 săptămâni clinic asimptomatică, însoţită de creşterea valorilor transaminazelor plasmatice şi uricemiei.

În alte cazuri, debutul clinic este precedat de iminenţă de naştere prematură, cel mai des după a 28-a săptămână. În acest caz greţurile şi vomele adesea sunt precedate de polidipsie, uneori pirozis. Icterul apare, de regulă, peste 1-2 săptămâni de la primele semne clinice. Pruritul se consemneaza rar [9,18]. Dacă nu este diagnosticată şi tratată, DAAHS progreseaza rapid şi apare: insuficienţa hepatică fulminantă cu encefalopatie, insuficienţa renala, pancreatita, hemoragie gastrointestinala şi genital-uterina necontrolabilă, CID, convulsii, comă şi deces [9,18].

Semnele clinice progreseaz foarte repede. Pirozisul devine persistent, icterul – mai pronunţat. Poate să apară ascită tranzitorie (40% cazuri). Poate fi prezentă şi febra. Progresează semnele clinice de insuficienţă renală acută, insuficienţă pancreatică. Pancreatita acută, instalată în cadrul DAAHS, documentată prin creşterea nivelului lipazei şi amilazei plasmatice este o complicaţie deosebit de gravă, apărută ca obicei la câteva zile de la declanşarea disfuncţiei hepatice. În aşa condiţii pot apărea: pseudochist pancreatic cu infecţie secundară sau pancreatită hemoragică, care pot provoca hemoragie retroperitoneală.

Odată cu declanşarea sindromului CID apare disfagia, vomă cu *„zaţ de cafea"* (hematină), hemoragie gastrointestinală şi uterină necontrolabilă. Se instalează insuficienţă hepatică fulminantă cu encefalopatie, edem cerebral, convulsii şi deces.

Semne sugestive pentru DAAHS (Mjahed K. et al. în *2006 [181]; Rajasri A.G., Srestha R., Mitchell J.* în *2007 [182]):*

Faza precoce:

- hiperuricemie (apare până la manifestarea semnelor clinice);
- hipercreatininemia;

- hipoglicemie;
- hipertransaminazemie (3 norme);
- hiperbilirubinemie (valori ușor crescute, pe contul fracției conjugate);
- leucocitele – pot fi inițial normale;
- fătul poate prezenta hipotrofie.

Faza avansată:

- hiperleucocitoză;
- trombocitopenie moderată sau inițial absentă;
- hipertransaminazemie, care ajunge la 10 norme;
- hiperbilirubinemie (pe contul fracției conjugate);
- fosfataza alcalină crescută;
- hiperuricemie;
- hiperamoniemie;
- hipoglicemie;
- hiponatriemie;
- hipercreatininemie;
- hipoproteinemie;
- scăderea fibrinogenului, prelungirea timpului de protrombină și a timpului tromboplastinei parțial activate;
- este evidentă suferința fetală acută până la moartea fetală *in utero*;
- examenul USG arată creșterea difuză a ecogenității hepatice.

Criterii de diagnostic al DAAHS (Ch'ng C.L. et al. în 2002 [180]), diagnosticul este pozitiv în prezența a 6 sau mai multe din semnele numite, în absența altor cauze de explicare:

- dureri abdominale; polidipsie/poliurie; encefalopatie; hiperbilirubinemie > 14 μmol/l; hipoglicemie < 4 mmol/l; creșterea valorilor acidului uric > 340 μmol/l; leucocitoză > 11×10^9/l; ascită sau schimbări ecogrfice sugestive în ficat; hipertransaminazemie (AlAt, AsAt > 42 U/l); creșterea nivelului de amoniac > 47 μmol/l; insuficiență renală (creatinina > 150 μmol/l) coagulopatie (timpul protrombinic > 14 sec., sau timpul parțial activat de tromboplastină –

APTT > 34 sec.); steatoza microveziculară în bioptatul hepatic.

În cazul DAAHS la examenul USG poate fi determinată o gamă întreagă de manifestări imagistice ale ficatului suferind: steatoză uşoară; steatoză moderată; steatoză pronunţată; steatoză focală (localizată).

- **Steatoză uşoară:** ficat cu contur clar regulat, structură relativ omogenă, ecogenitate uniform uşor crescută.

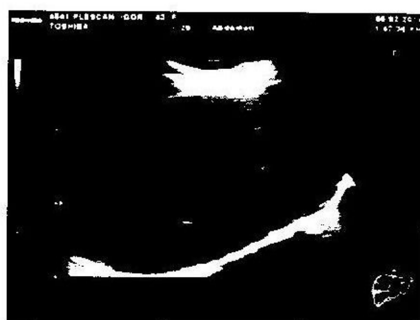



Fig. 3.11. *Imagine ultrasonografică de steatoză hepatică uşoară*

- **Steatoză moderată**: ficat cu contur clar regulat, parenchim relativ omogen, ecogenitate crescută uniform cu uşoară atenuare posterioară.

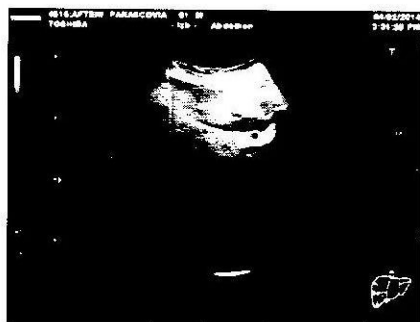



Fig. 3.12. *Imagine ultrasonografică de steatoză hepatică moderată*

➢ **Steatoză pronunţată:** ecogenitate crescută uniform sau neuniform, cu atenuare posterioară accentuată, în unele cazuri cu zone hipoecogene dispuse preponderent în regiunea hilară şi pericolecistică.

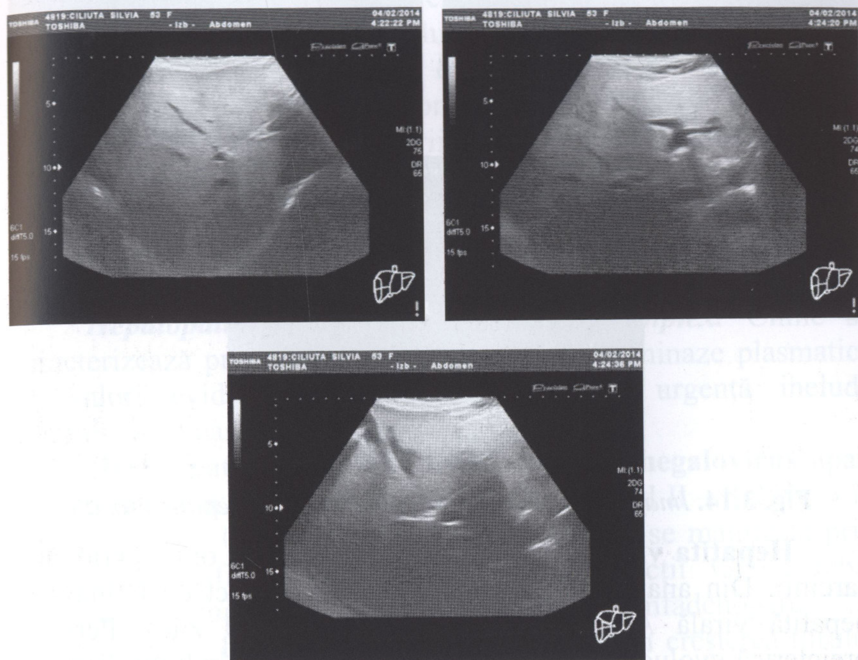


Fig. 3.13. *Imagine ultrasonografică de steatoză hepatică pronunțată*

➢ **Steatoză focală (localizată):** ficatul cu structură relativ normală, se vizualizează o zonă hiperecogenă, care necesită diagnostic diferenţial cu o formaţiune tumorală.

Aceste paciente urgent se spitalizează în unitatea de ATI. Se inițiază terapia polimodală a DAAHS (corecția hipoglicemiei, factorilor de coagulare, echilibrului hidro-salin, glucocorticoizi în doze mari, pe fonul medicației pentru protecția gastrică corespunzătoare). Necesită declanşarea urgentă a naşterii. Semnele clinice se păstrează pe parcursul a 4-8 săptămâni.

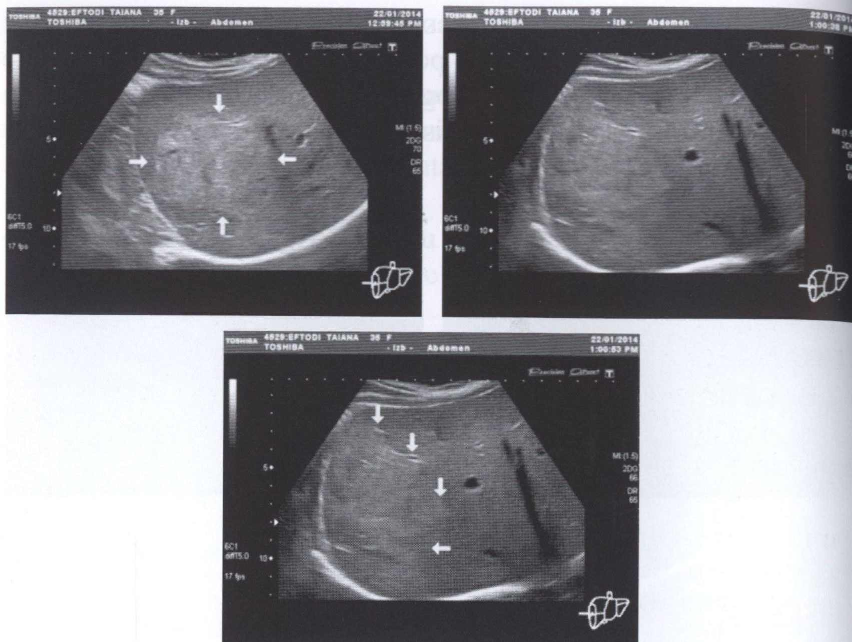


Fig. 3.14. *Imagine ultrasonografică de steatoză hepatică focală*

Hepatita virală A. Maladia poate apare în orice perioadă a sarcinii. Din anamneză pacienta a fost în contact cu bolnavi de hepatită virală A (perioada de incubaţie 7-50 zile). Perioada preicterică evoluează cu clinica similară gripei, sindrom dispeptic şi astenovegetativ timp de 14 zile. Perioada icterică şi cea anicterică sunt însoţite de hepato- şi splenomegalie. Datele de laborator detestă majorarea nivelului transferazelor, hiperbilirubinemie din cauza fracţiei fixate, indici înalţi ai reacţiei cu timol, leucopenie, VSH încetinită. Aceste paciente necesită administrarea gamaglobulinei timp de 7-10 zile de la contactul cu bolnavul de icter. În acest caz sarcina se păstrează!

Hepatita virală B. Debut la orice termen de sarcină. Din anamneză – factori epidemiologici nefavorabili; pacienta a avut manopere parenterale; prodroame, caracteristice pentru hepatite inclusiv formele anicterice, necaracteristice pentru termeni precoce de sarcină. Perioada de incubaţie de la 6 săptămâni până la 6 luni.

Perioada preicterică evoluează cu artralgii, erupţii alergice, sindrom asteno-vegetativ şi dispeptic timp de 2-4 săptămâni. Perioada icterică poate fi însoţită de sindrom hemoragic şi encefalopatie hepatică acută. Palpator se determină hepatomegalie, ficatul este sensibil la palpare. Analizele de laborator arată creşterea considerabilă a nivelului transfaminazelor şi bilirubinei, scăderea protrombinei, reacţie cu timol aproape nemodificată. Pentru diagnostic diferenţial vor fi depistaţi marcherii virusului HBs Ag, vor fi analizaţi markerii hepatitelor: Anti-HAV IgM sau HBs Ag, Anti-HCV – titru înalt, Anti-HEV IgM. Sarcina se păstrează! Rezolvarea sarcinii ar putea agrava starea pacientei.

Hepatita virală cu virusul E, având incidenţa de 20%, cu evoluţie fulminantă în trimestrul III al sarcinii [13].

Hepatopatii virale acute cu herpes simplex. Clinic se caracterizează prin stare febrila > 38°C, transaminaze plasmatice cu valori evident sporite. Tratamentul de urgenţă include administrarea parenterală a aciclovirului.

Hepatopatiile în cazul infecţiei cu citomegalovirus apar: cu prevalenţă în trimestrul I – 40-50%; trimestrul II – 8-25% și în trimestrul III – 0-7%. Infecția maternă primară se manifestă prin semne nespecifice caracteristice oricărei infecții virale: febă, slabiciune, mialgie, cefalee, uneori limfadenopatie și hepatomegalie. Infecția primară se confirmă prin creșterea titrului de IgG specifici sau apariția IgM. De mentionat ca imunoglobulinele M pot persista infelungat după o infecție suportată până la sarcină și foarte frecvent indică rezultate fals-pozitive.

Ciroza hepatică este suferință cronică cu evoluție progresivă, caracterizată morfologic prin dezorganizarea arhitectonicii hepatice datorită metaplaziei țesutului conjunctiv, determinată de distrucția hepatocitară și de regenerarea nodulară. Cauzele cirozei hepatice sunt diferite: *infecțioase* ocupă un loc important în etiologia cirozelor, cele mai multe dintre ele fiind de natură virotică, prin virusul hepatitic. Celelalte cazuri aparțin virusurilor nehepatice, sifilisului, tuberculozei și altor infectii bacteriene; *toxice* (de origine industrială: compuși organofosforici,

hidrogenul arseniat, tetraclorura de carbon, deratizantele, insecticidele) și medicamentele cu agresivitate hepatică. Cirozele biliare au drept cauză stagnarea bilei, care poate să se datoreze unor obstacole extrahepatice. Abuzul de alcool și hepatita virala tip B, reprezintă principalele cauze ale cirozei hepatice.

Depistarea bolii poate avea loc în orice termen al sarcinii și evoluția are loc în bază următoarelor semne clinice: Debutul poate fi asimptomatic sau cu aspecte de sindrom astenoneurotic (fatigabilitate, anxietate, somnolență, insomnie) sau dispepsie biliară („*gura rea*", inapetență, grețuri, balonări postprandiale, intoleranță la alcool), sau fenomene hemoragipare (epistaxis, gingivoragii, menometroragii, erupții purpurice). Uneori, boala evoluează timp indelungat fără niciun semn, prima manifestare fiind o hemoragie digestivă superioară, sau diagnosticul este stabilit ocazional.

Semne sugestive pentru ciroză hepatică:

- Icter, permanent sau episodic.
- Steluțe vasculare, ce apar în partea superioară a toracelui (decolteu), mai frecvent în cazul hipertensiunii portale.
- Mucoasa linguala este carminată.
- Tegumentele eminențelor tenare și hipotenare sunt roșii, dând aspectul de eritroză palmară.
- Ascită.
- *Ficatul* este mărit (în 80% din cazuri), de consistență crescută, până la duritate, cu marginea ascuțită, cu suprafața regulată sau fin granuloasă, mai rar cu macronoduli. Chiar și în cazurile atrofice ficatul este mare la inceput, pentru ca ulterior să se micșoreze, până la dispariție sub rebordul costal.
- Splenomegalie (în 80-90% din cazuri), de consistetă crescută, de regulă nedureroasă. Deseori splenomegalia este insoțită de semne hematologice de hipersplenism: ***anemie, leucopenie, trombocitopenie*** (cauzată atât de hipersplenism, cât și de deficitul de megacoriogeneză).

- Hipertensiune portală: se manifestă prin meteorism şi prin apariţia circulaţiei colaterale externe şi interne (varice esofagiene).
- Tulburările de coagulare se datorează atât sintezei deficitare a factorilor de coagulare, cât şi excesului de fibrinoliză.
- *Febra*, când apare, este expresia necrozei sau a inflamaţiei hepatice ori a unor afecţiuni supraadăugate.

Hepatita acută autoimună [54] şi boala Wilson.

Tumorile hepatice: numai adenomul hepatic şi carcinomul hepatocelular pot fi agravate de sarcină (riscul rupturii tumorale).

Sindromul Budd-Chiari (obstrucţia trombotică a venelor hepatice). Acest diagnostic se stabileşte în perioada terminală a sarcinii sau în perioada post-partum (dureri abdominale, ascită), dar sarcina se poate desfăşura normal, sub tratament anticoagulant eficace cu administrarea heparinei cu greutate moleculară mică [128].

Sindromul Dabin-Jons – hiperbilirubinemie constituţională, transmisă prin gena autosom dominantă, cauzată de defect genetic, se evidenţiază din copilărie, este caracteristică hiperbilirubinemia, hipoglicemia fără prurită.

CAPITOLUL 4
COMPLICAȚIILE SINDROMULUI HELLP

Sindromul HELLP este extrem de periculos datorită complicaţiilor grave care se instalează şi ratei înalte a mortalităţii materne. Microangiopatia diseminată existentă este responsabilă de detresa celulară la nivel sistemic cu afectare poliorganică. Ca rezultat, complicaţiile sindromului HELLP se manifestă la nivelul diferitor organe şi sisteme: pulmonare, cardiovasculare, neurologice, renale, trombohemoragice, infecţioase şi feto-placentare. În această cercetare ne-am propus să evaluăm miltitudinea şi polimorfismul acestor complicaţii.

Complicaţii pulmonare

Toate schimbările caracteristice sarcinii induc dereglări obstructive şi restrictive ale aparatului respirator. Pe fundalul afectării endoteliului vascular foarte rapid apar semnele detresei respiratorii, care, conform datelor din literatură [29,31,152], includ: tahipnee precedată de anxietate şi agitaţie, creşterea travaliului respirator, infiltrate difuze, iniţial interstiţiale, ulterior alveolare, determinate radiologic, hiperventilaţie, hipercapnie, creşterea gradientului arterio-venos de oxigen, crepitaţii apoi şi raluri pe întregul câmp pulmonar, cianoză, obnubilarea conştienţei.

La pacientele din studiu au fost constatate numeroase semne clinice de perturbări ale funcţiilor aparatului respirator: respiraţia nazală dificilă, cauzată de edemul mucoasei, tahipnee, dispnee la toate gravidele, hipoxemie – la 28 (50,91±6,74%), cianoză – la 12 (21,82±5,57%), respiraţie forţată – la 6 (10,91±4,20%), hemoptizie şi raluri crepitante – la 3 (5,45±3,06%) paciente. Este de menţionat, că la 12 (21,82±5,57%) paciente a fost dispnee în repaus. La 18 (32,73±6,35%) femei hipoxemia s-a supus corecţiei prin aportul de O_2, iar celelalte 10 (18,18±5,20%) nu răspundeau la terapia cu O_2. Semnele clinice pulmonare prezente la pacientele din studiu s-au încadrat în stabilirea diagnosticului de complicaţii grave pulmonare, dintre care: LPA/SDRA la 26 (47,27±6,73%),

tromboză pulmonară la 11 (20,0±5,93%), pneumonie bilaterală la 9 (16,36±4,99%), atelectazii la 2 (3,64±2,52%) şi pleurezie la 3 (5,45±3,06%) femei. Incidenţa pleureziei la pacientele din studiul nostru se încadrează în datele de 4-11% stipulate de alţi autori [50,107].

Tabelul 4.1. *Complicaţiile pulmonare*

Complicaţii	Datele literaturii (%)	Datele proprii (n=55)	
		abs.	P±ES%
ALI/ARDS	3-10[50]	26	47,27±6,73
Tromboze pulmonare	-	11	20,0±5,93
Pneumonii bacteriene	-	9	16,36±4,99
Atelectazii pulmonare	-	2	3,64±2,52
Pleurezii	4-11[50,107]	3	5,45±3,06

La pacientele cu ALI/ARDS au fost constatate semne clinice clasice caracteristice acestui sindrom: prezenţa scorului Murrey > 2,5, multiplelor infiltrate pulmonare, raportul PaO_2/FiO_2 sub limitele 300.

Tabelul 4.2. *Semnele paraclinice ale ALI/ARDS*

Semnele paraclinice		Datele proprii (n=55),		M±m
		abs.	P±ES%	
PaO_2 < 60 mm Hg		10	38,46±9,54	56,3±3,2
$PaCO_2$ < 20 mm Hg		25	96,15±3,77	18,9±0,5
$PaCO_2$ > 60 mm Hg		1	3,85±3,77	64±0,7
PaO_2/FiO_2	200÷300	5	19,23±7,72	
	100÷200	15	57,69±9,69	
	< 100	6	23,08±8,26	
Infiltrate pulmonare neomogene > 2 cadrane		26	100	
Scor Murrey > 2,5		26	100	2,9

Gradul de severitate a ALI/ARDS a fost diferit. La 5 (19,23±7,72%) paciente cu raportul PaO_2/FiO_2 între 300 şi 200 a fost constatat ARDS faza I, manifestată clinic frecvent prin tahipnee, tahicardie, dispnee, anxietate, transpiraţii abundente,

dereglări de somn, respirație forțată, cianoză moderată, paraclinic – accentuarea desenului pulmonar pe ariile pulmonare periferice și diminuarea PaO_2 și $PaCO_2$ în sângele arterial.

Hipoxemia instalată a putut fi corijată prin creșterea concentrației de O_2 în aerul inspirat. La 15 (57,69±9,69%) femei coraportul PaO_2/FiO_2 între 200 și 100 a stabilit diagnosticul de ARDS faza II. La toate aceste bolnave au fost prezente: tahipnee, tahicardie, dispnee, transpirații abundente, respirație forțată, febra cu caracter persistent. Pacientele date au prezentat anxietate, dereglări de somn, tegumente surii, semne de hipoxemie, cianoză moderată, paraclinic: matitatea sunetului percutor pe diverse arii pulmonare, auscultativ – diminuarea respirației cu apariția ralurilor buloase mici, reducerea capacității vitale și a complianței plămânilor.

Hipoxemia a răspuns la corijarea cu valori mari ale $FiO_2 \geq 0,6$. La 5 (19,23±7,72%) bolnave cu PaO_2/FiO_2 sub 100 a fost determinat ARDS faza III. Manifestările clinice au fost: tegumente surii, tahipnee, dispnee, tahicardie, raluri crepitante, transpirații abundente, adinamie, respirație forțată cu implicarea mușchilor centurii scapulare, celor intercostali și a aripilor nasului, spută spumoasă cu elemente sangvinolente. Pe ariile pulmonare s-au determinat sectoare cu matitate pronunțată, respirație aspră cu raluri umede. Hipoxemia ($PaO_2 < 60$ mm Hg cu valorile medii 56,3±3,2) nu a răspuns la niveluri înalte ale FiO_2 și la PEEP.

În cadrul ALI/ARDS, datorită pierderii elasticității și tumefierii țesutului pulmonar, acesta din urmă își pierde capacitățile sale funcționale, cauzând insuficiență respiratorie, care, la rândul său, pe lângă hipoxie, provoacă și hipercapnie, documentată în studiul nostru la o pacientă (3,85±3,77%) cu valoarea medie a $PaCO_2$ de 64±0,7. La 10 (38,46±9,54%) paciente din studiu apreciate cu ALI/ARDS faza II-III s-a constatat prezența șuntului . arteriovenos pulmonar documentat prin $PaO_2 <$ 60 mm Hg.

La pacientele apreciate cu ALI/ARDS acumularea lichidului interstițial și intraalveolar este unul dintre factorii majori responsabili de dereglările severe ale schimburilor de gaze. Studiul

metabolismului acido-bazic a demonstrat prezenţa dereglărilor metabolismului gazos la aceste bolnave. Afectarea pulmonară a indus dereglări clasice ale metabolismului gazos caracteristice detresei respiratorii, care s-au manifestat prin tahipnee cu anxietate şi agitaţie şi alte semne clinice ale hipocapniei severe. Hipocapnia sub 20 mm Hg, apreciată la 25 (96,15±3,77%) de paciente cu valoare medie de 18,9±0,5, manifestată prin devierea curbei disocierii oxigenului spre stânga, a fost însoţită cu semne clinice şi paraclinice de ischemie tisulară, vasospasm cerebral (demonstrat TC/IRM), urmat de dereglări ale metabolismului SNC.

La bolnavele cu ALI/ARDS coagulograma efectuată din sângele colectat din capilarul alveolar a demonstrat prezenţa unui sindrom CID local manifestat prin prezenţa masivă a produselor de degradare a fibrinogenului. Acest fenomen a fost demonstrat ulterior prin efectuarea scintigrafiei pulmonare, care a demonstrat prezenţa dereglărilor severe ale microcirculaţiei pulmonare. Aceste două investigaţii şi tabloul clinic (tuse seacă, lipsa expectoraţiilor) ne-a demonstrat că în sindromul HELLP ALI/ARDS este de origine secundară, şi este determinat de afectarea endoteliului vascular pulmonar, infiltratele pulmonare fiind de origine extraalveolară. Prin scintigrafia vaselor pulmonare la 11 (20,0±5,93%) paciente au fost documentate tromboze pulmonare, cauzate de dereglările severe ale microcirculaţiei pulmonare şi creşterea permeabilităţii vasculare pe fundalul endoteliului afectat.

La examenul radiologic al cutiei toracice la toate pacientele au fost prezente multiple opacităţi neomogene, la 2 (3,64±2,52%) bolnave au fost identificate şi atelectazii pulmonare, induse de instabilitatea alveolară şi colaps din cauza scăderii producţiei de surfactant sau inactivarea lui în detresă respiratorie acută. La 9 (16,36±4,99%) paciente a fost constatată la examenul radiologic pneumonie bilaterală, deoarece analiza microflorei din spută a demonstrat originea bacteriană a pneumoniei.

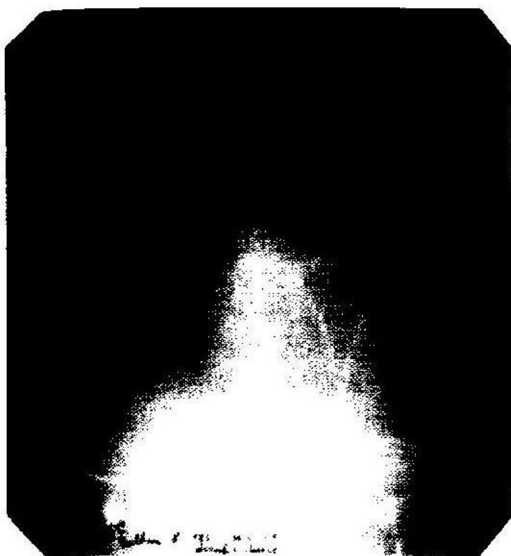


Fig. 4.1. *Pneumonie subtotal bilateral, SDRA III*

Este de menţionat că la 2 (3,64±2,52%) din aceste paciente diagnosticul de sindrom HELLP complet a fost stabilit pe fundalul pneumoniei bilaterale deja existente cu evoluţie gravă în şoc septic. La 7 (12,73±4,49%) paciente pneumonia bilaterală s-a dezvoltat a doua zi postoperatoriu, pe fundalul statutului imuno-nutritiv scăzut şi asocierii infecţiei bacteriene.

La 4 paciente din studiu a fost efectuată tomografia computerizată spiralată în regiunea cutiei toracice. Analiza imaginilor la tomografie computerizată a demonstrat, că leziunile pulmonare acute nu sunt omogene, ci au o dispoziţie heterogenă, având tendinţă spre localizare posterioară. Concomitent cu opacităţile pulmonare bilaterale din cadrul ALI/ARDS s-au determinat semne de edem alveolar şi interstiţial la 9 (16,36±4,99%), dilatarea cordului – la 9 (16,36±4,99%) şi revărsări pleurale la 3 (5,45±3,06%) femei.

Datele literaturii de specialitate menţionează apariţia complicaţiilor pulmonare cu o incidenţă de 3-10%, manifestate prin declanşarea edemului pulmonar acut non-cardiogen [107]. Studiul nostru a constatat o incidenţă de 5 ori mai înaltă a acestei

complicaţii grave la pacientele cu sindromul HELLP, fapt datorat, posibil, evaluării în studiul nostru a cazurilor de leziune pulmonară acută (ALI) concomitent cu ARDS în diferite faze evolutive ale acestuia. Frecvenţa de 5,45±3,06% a pleureziei la pacientele din studiul nostru se încadrează în datele de 4-11% stipulate de alţi autori [50,107] (Caz clinic 3).

Caz clinic 3: *Pacienta G., f.o. nr. 5065, în vârstă de 34 de ani este spitalizată în IMSP SCM nr. 1 în. stare extrem de gravă, după acces de eclampsie la domiciliu, obnubilată, cu dureri în regiunea epigastrică, greţuri, vomă, amnezie retrogradă. Tegumentele subicterice. Limbă edemată cu semne de muşcătură. Auscultativ deasupra plămânilor se determină murmur vezicular, atenuat în regiunile bazale, raluri lipsesc. TA = 150/120 mm Hg. Oligurie, urina hipocromă. Datele de laborator indică trombocitopenie (*$116\times10^3/mm^3$*), hipertransaminazemie (AlAt = 76 U/l, AsAt = 56 U/l), ureea şi creatinina crescută (uree = 6,1 mmol/l, creatinina = 98 mmol/l).*

A fost stabilit diagnosticul: Sarcină 33 de săptămâni S1, N1. Preeclampsie severă. Eclampsie? Sindrom HELLP3 incomplet. Insuficienţă renală acută. Encefalopatie posteclamptică şi hipertensivă. Hipotiroidie. Stare după strumectomie 2003 (cancer la glanda tiroidă). A fost efectuată operaţia cezariană de urgenţă. Scor ASA V E. A fost extras un făt viu, hipotrof, cu scor Apgar 6/7 puncte.

La 13.03.10 a fost internată în regim de urgenţă prin transfer de la IMSP SCM nr. 1 în Clinica ATI a SCR, secţia terapie intensivă, diagnosticul de trimitere: Criză convulsivă acută (11.03.10) pe fundal de eclampsie. Encefalopatie posteclamptică şi hipertensivă acută. Sindrom HELLP. Perioada de lăuzie 36 de ore. Operaţie cezariană. Anemie grad I.

La internare starea pacientei este extrem de gravă, obnubilată. Tegumentele palide, icterice. Auscultativ deasupra plămânilor se determină murmur vezicular bilateral, atenuat bazal. Saturaţia în O_2 *= 97-98% la* FiO_2 *= 21%. Datele de laborator indică anemie (eritrocite =* $3,3\times10^{12}/l$*, Hb = 96 g/l, Ht = 0,28), trombocitopenie =* $96\times10^3/mm^3$*, leucocitoză, cu deviere*

spre stânga, limfopenie absolută, bilirubina generală = 110 µmol/l, directă = 30 µmol/l, indirectă = 80 µmol/l, AsAt = 1,2 mmol/l, AlAt = 2,07 mmol/l, Hb liberă = 9,6 g/l, amilaza = 34 g/l/h, ureea = 9,6 mmol/l, creatinina = 196 mmol/l.

La 16.03.2011 starea pacientei cu evoluție negativă. Progresează insuficiența respiratorie (tahipnee, dispnee în repaus,respirație forțată), auscultativ deasupra plămânilor se deternină murmur vezicular atenuat bazal pe dreapta, respiarație cu ten amforic bazal pe stânga, în regiunea axilară pe stânga raluri subcrepitante. Saturația în O_2 = 91%. Se agravează trombocitopenia – $76\times10^3/mm^3$, se prelungește hemoliza (Hb liberă = 2,5 g/l), crește hipertransaminazemia (AsAt = 288 U/l, AlAt = 145 U/l), iar datele echilibrului acido-bazic indică alcaloză metabolică, hipoxemie (pH = 7,51, $PaCO_2$ = 34 mm Hg, BB = 57 mmol/l, BE = +5 mmol/l, SB = 29 mmol/l, AB = 28 mmol/l, PaO_2 = 54 mm Hg). Pacienta este trecută la ventilație artificială. Diagnosticul stabilit: Stare după eclampsie. Sindrom HELLP2 complet complicat cu SIRS 4, MODS, sindrom CID, ARDS faza III, IRA, encefalopatie posteclamptică și hipertensivă, stare după operație cezariană 12.03.2011.

La 16.03.2011, în scopul depistării și drenării hematomului intraabdominal, a fost efectuată laparoscopia diagnostică sub anestezie TIVA la RA. În cavitatea micului bazin s-au depistat ~ 300 ml lichid serosangvin transparent. Postoperator continuă RA în regim SIMV (Vt = 630 ml, FR = 14 respirații/min., MV = 8,6 l/min., PEEP + 5 mbar, FiO_2 = 70%, saturația în O_2 = 89-90%). Tegumentele pale cu nuanță teroasă. Respirația se auscultă bilateral, mai persistă raluri subcrepitante în regiunea axilară pe stânga, regiunea bazală stânga – respiarație cu ten amforic, pe dreapta respirație atenuată bazal. Se menține hipertensiune greu corijabilă la doze majore de vasodilatatoare.

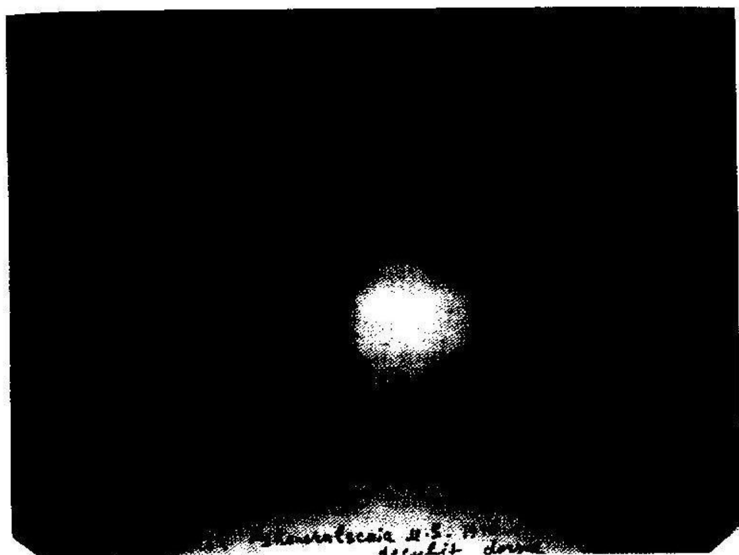


Fig. 4.2. *Edem pulmonar interstițial (SDRA)*

La 23.03.2011 a fost efectuat sevrajul de ventilator fără efect. Starea generală a pacientei este extrem de gravă. Rx toracic – evoluție fără dinamică, bilateral se menține infiltrație interstițială cu contururi neclare. Hiluri dilatate. Revărsat pleural bilateral.

Se menține trombocitopenia – $83 \times 10^3/mm^3$, leucocitoza (leucocite = $18 \times 10^9/l$) cu devierea formulei leucocitare spre stânga, hiperbilirubinemia (35 µmol/l) și transaminazele crescute (AsAt = 0,60 mmol/l, AlAt = 0,86 mmol/l), ureea și creatinina crescute (ureea = 25 mmol/l, creatinina = 232 mmol/l), proteinuria.

La 24.03.2011 a fost efectuată deschiderea hematomului sub-aponeurotic, cu înlăturarea a 150 ml cheaguri în stadiu de descompunere.

La 25.03.2011 insuficiență respiratorie cu dinamică negativă. Rx toracic – se determină infiltrație neomogenă cu contur imprecis, posibil de proveniență septică. Revărsat pleural pe stânga până la arcul costal IV și dreapta minimal. A fost stabilit diagnosticul: Stare după eclampsie. Sindrom HELLP2

etate (scor Glasgow = 14-15 – O4V4-5M6) – la 7 (12,73±4,49%) şi obnubilare (scor Glasgow = 12-13 – O3V4M5-6) – la 28 (50,91±6,74%) de paciente. La 6 (10,91±4,20%) bolnave dereglările de conştienţă au evoluat în stare de comă.

Dintre bolnavele aflate în stare de comă 2 (33,33±19,24%) au fost în comă de gradul I (scor Glasgow = 8 puncte), o pacientă (16,67±15,21%) – de gradul II (scor Glasgow = 7 puncte) şi 3 (50±20,41%) paciente – în comă de gradul III (scor Glasgow = 4 puncte). Coma de gradul IV (scor Glasgow = 3 puncte) a fost stabilită la pacientele cu disfuncţii multiple de organe şi sisteme cu evoluţie spre deces.

Studiul manifestărilor clinice oftalmologice. Este cunoscut, că sistemul oftalmologic este oglinda SNC. În acest context la pacientele cu sindromul HELLP am analizat manifestările clinice oftalmologice. La examenul fundului de ochi la toate bolnavele a fost constatată prezenţa spasmului arterial, la 45 (81,82±5,20%) de femei s-a deteminat edemaţierea retinei, la 42 (76,36±5,73%) – congestie venoasă şi stază papilară, la 15 (27,27±6,00%) – chemosisul conjunctivei şi într-un caz (1,82±1,81%) dezlipire de retină. Subliniem, că la 6 (10,91±4,20%) paciente s-au depistat şi semne clinice oculare grave: cecitate – la 4 (7,27±3,50%), amauroză – la 5 (9,09±3,88%) bolnave (Tabelul 4.3).

Tabelul 4.3. *Manifestările oftalmologice la pacientele cu sindromul HELLP*

Semnele oftalmoscopice	Datele proprii (n=55)	
	abs.	P±ES%
Chemoisul conjunctivei	15	27,27±6,00
Spasm arterial	55	100
Congestie venoasă	42	76,36±5,73
Edemaţierea retinei	45	81,82±5,20
Stază papilară	42	76,36±5,73
Amauroză	5	9,09±3,88
Cecitate	4	7,27±3,50
Dezlipire de retină	1	1,82±1,81

complet complicat cu SIRS 4. Sepsis obstetrical complicat cu şoc septic. MODS. Sindrom CID, ARDS faza III, IRA, Stare după operaţie cezariană 12.03.2011. În mod consultativ a fost luată decizia de a efectua relaparotomia cu histerectomie totală cu anexe. Risc anestezic ASA V E. Metoda de anestezie TIVA la RA.

La 27.03.2011 evoluţia cu dinamică negativă prin agravarea MODS cu predominarea insuficienţei cardiocirculatorii, cu administrare de suport cardiovasopresor fără efect. La 28.03.2011 a survenit moartea biologică.

Complicaţii neurologice

Complicaţiile neurologice în sindromul HELLP au o incidenţă înaltă fiind cea mai frecventă cauză de deces la gravidele suferinde de gestoză severă [92,114]. Manifestările clinice neurologice la pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP au fost multiple şi cu o diversă incidenţă şi intensitate. Edemul cerebral a fost stabilit la peste 2/3 din paciente după următoarele criterii clinice: cefalee chinuitoare – la 44 (80,00±5,39%), greţuri cu vărsături – la 42 (76,36±5,73%), stază papilară la 42 (76,36±5,73%) de paciente. Pentru pacientele cu sindromul HELLP au fost caracteristice şi semnele de dereglare neurologică periferică: hiperestezie – 40 (72,73±6,00%), hiperreflexie – 7 (12,73±4,49%). De asemenea au fost înregistrate semne ale complicaţiilor grave: sindromul convulsiv – la 4 (7,27±3,50%), dereglările de vedere – la 15 (27,27±6,00%) femei. Dreglările de vedere s-au manifestat prin acufene, dintre care la 2 (3,64±2,52%) cu evoluţie în cecitate.

Un compartiment aparte, ce ţine de dereglări cerebrale, constituie starea de conştienţă, care a fost afectată la toate pacientele incluse în studiu. La explorarea minuţioasă a anamnezei am stabilit că dereglările de conştienţă la majoritatea pacientelor

s-au început cu anxietate, euforie, cu evoluţie în adinamie şi obnubilare. Datele studiului nostru au evidenţiat că din 46 (83,64±4,99%) de femei conştiente, starea de euforie (scor Glasgow = 15 – O4V5M6) a fost la 3 (5,45±3,06%) paciente, anxi-

Cauzele complicaţiilor neurologice în sindromul HELLP sunt diverse, dintre care prezenţa hipertensiunii induse de sarcină, preeclampsiei şi a eclampsiei. În acest context pot apărea complicaţii cerebrale cauzate de crizele hipertensive severe. Studiul nostru a demonstrat, că 46 (83,64±4,99%) de paciente au prezentat hipertensiune arterială, dintre care la 28 (50,91±6,74%) de bolnave aceasta fiind însoţită de crize hipertensive violente, cu salturi tensionale peste 200 mm Hg pe fundalul terapiei antihipertensive administrate.



Fig. 4.3. *Sufuziuni sangvine conjunctivale*

Pe fundalul puseelor hipertensive, 4 (7,27±3,50%) din paciente au declanşat accidente vasculare cerebrale: 2 (50%) – accidente cerebrale ischemice şi 2 (50%) – accident vascular hemoragic.

Edemul cerebral, documentat prin prezenţa cefaleei, greţurilor, vomei, la examenul fundului de ochi – stază papilară, a fost determinat la 42 (76,36±5,73%) de paciente din studiu. La alte 5 (9,09±3,88%) femei s-a declanşat sindromul convulsiv (eclampsie) (Tabelul 4.4).

La pacientele în stare de comă s-au efectuat TC sau IRM cerebrală, care au evidenţiat semnificaţia imagistică a leucoencefalopatiei, accentuată în regiunile subcorticale în teritoriile occipitale (posterioare), marcată de prezenţa multiplelor

focare de infiltraţie a substanţei albe. La o pacientă (1,82±1,81%) sindromul de preangajare a fost documentat la TC, iar la două (3,64±2,52%) paciente a avut loc angajarea trunchiului cerebral şi a survenit decesul.

Tabelul 4.4. *Complicaţiile neurologice în sindromul HELLP*

Complicaţii		Datele literaturii (%)	Datele proprii (n=55)	
			abs.	P±ES%
Stare de comă		-	6	10,91±4,20
Edem cerebral		1-8[50]	42	76,36±5,73
Accidente vasculare cerebrale	Total	-	4	7,27±3,50
	Ischemice	-	2	3,64±2,52
	Hemoragice	5[50]	2	3,64±2,52
Sindromul convulsiv (eclampsie)		4,6-15[50]	5	9,09±3,88
Cecitate		-	4	7,27±3,50
Eminenţă de angajare a trunchiului		-	1	1,82±1,81
Infarct pontin		-	2	3,64±2,52

În lotul nostru, la 9 (16,36±4,99%) paciente a fost stabilit diagnosticul de eclampsie, dintre care la 5 (55,56±16,56%) femei – înainte de stabilirea diagnosticului de sindrom HELLP, iar la 4 (44,44±16,56%) femei – după stabilirea diagnosticului dat. La aceste paciente până la stabilirea sindromului HELLP nu au fost prezente semne obiective şi subiective de preeclampsie sau eclampsie. Datele literaturii de specialitate indică o incidenţă de 9% a sindromului HELLP la gravidele suferinde de eclampsie. Noi am constatat că sindromul convulsiv (eclampsie) la pacientele din lotul nostru a avut o incidenţă aproape de 2 ori mai frecventă. Incidenţa accidentelor cerebrale hemoragice la pacientele din lotul nostru de studiu a fost de 1,3 ori mai joasă, comparativ cu datele altor autori [88,94].

Edemul cerebral la pacientele din lotul studiat a fost constatat de 10 ori mai frecvent decât în relatările altor autori (1-8%) [88,94]. Pentru majoritatea pacientelor din studiu este

caracteristică prezența semnelor de afectare cerebrală, car corespund sindromului de leucoencefalopatie posterioară reversibilă. Dintre cele 6 paciente decedate din studiul nostru, au avut loc 3 (5,45±3,06%) cazuri de deces matern, determinate de cauze neurologice. Dintre ele 2 (3,64±2,52%) paciente au decedat după accident vascular hemoragic, iar o pacientă (1,82±1,81%) în urma sindromului de angajare a trunchiului cerebral (Tabelul 4.5). Datele literaturii de specialitate susțin faptul că hemoragiile cerebrale în 50-65% din cazuri sunt fatale [94] (Caz clinic 4).

Tabelul 4.5. *Cauza letalității pacientelor din studiu*

Cauza decesului	Datele proprii (n=55)	
	abs.	P+ES%
Accident vascular cerebral	2	3,64±2,52
MSOF, edem pulmonar cardiogen	1	1,82±1,81
Șoc septic	2	3,64±2,52
Angajarea trunchiului cerebral	1	1,82±1,81
Total	6	10,91±4,20

Caz clinic 4: *Pacienta L., f.o. nr. 1742, în vârstă de 23 de ani, a fost internată în Clinica ATI a SCR, secția terapie intensivă la 23.01.2011 cu diagnosticul Sarcină 29-30 de săptămâni, S3, N3, gripă sezonieră gravă A (H1N1), pneumonie bilaterală lobii inferiori, evoluție gravă, sindromul HELLP, sindromul CID, pielonefrită cronică.*

Pacienta a fost transferată din secția ATI SR Vulcănești în stare extrem de gravă, la respirație dirijată. La internare datele de laborator denotă anemie (eritrocite = $2,6\times10^{12}$/l, Hb = 70 g/l), trombocitopenie = $116\times10^{3}/mm^{3}$, leucocitoză = $11,8\times10^{9}$/l, formula leucocitară cu deviere semnificativă spre stânga, hipertransaminazemie (AsAt = 81 U/l, AlAt = 17 U/l), semne de insuficiență renală acută (ureea = 11,2 mmol/l și creatinina = 324 mmol/l), analiza echilibrului acido-bazic și a gazelor sangvine pune în evidență acidoză metabolică compensată respirator, hipoxemie: pH = 7,18, $PaCO_2$ = 12 mm Hg, BE = –23 mmol/l, AB = 4 mmol/l, PaO_2 = 82 mm Hg.

La radiografia cutiei toracice – pneumonie bilaterală. IRM a creierului a determinat semne imagistice relevante pentru leucoencefalită, şanţurile corticale, fisurile cerebrale laterale uşor îngustate. În baza datelor clinice, paraclinice şi de laborator a fost stabilit diagnosticul: Gripă sezonieră gravă A (H1N1). Pneumonie bilaterală lobii inferiori, evoluţie gravă. Şoc circulator mixt. Sindromul HELLP3 complet. MSOF. Sindrom CID. Sarcină 29-30 de săptămâni. S3, N3. Encefalopatie hipoxică.

La 24.01.2011, în urma tratamentului administrat, care a inclus ventilaţie dirijată cu PEEP + 5 mbar, oxigenoterapie, antibiotice administrate intravenos (zinacef), ketoconazol, heparină nefracţionată, cristaloide (ser fiziologic, glucoză), coloide (Refortan, Gelofusine), preparate şi componente sangvine (PPC, albumină 20%, concentrat eritrocitar deplasmatizat), blocante H1 şi H2, corticosteroizi), clinic apare o dinamică pozitivă în plămâni. Efectuat sevrajul de ventilator. După extubare – respiraţie spontană adecvată, compensată: saturaţia în O_2 *= 94% la* FiO_2 *= 0,21. Însă apar hemoragii nazale, gingivale, sufuziuni conjunctivale şi datele de laborator scot în evdenţă agravarea sindromului HELLP prin scăderea continuă a numărului de trombocite până la* $56\times10^3/mm^3$*, creşterea probelor hepatice (AsAt = 135 U/l) şi a amilazei serice – 272 g/l/h.*

La 25.01.2011 prin consiliu a fost luată decizia de a finisa sarcina prin operaţie cezariană, care a fost efectuată sub anestezie TIVA cu mioplegie la respitaţie dirijată. Risc anestezic ASA V E. A fost exstras un făt viu cu scor Apgar 7/7 puncte.

La 29.01.2011 starea generală se agravează brusc. Pe fundalul hipertensiunii arteriale cu pusee tensionale până la 180/110 mm Hg, cu terapia magneziénă administrată (viteza de 2 g/h) şi utilizrea preparatelor antihipertensive şi a blocantelor canalelor de calciu, pacienta a făcut acces de eclampsie cu cecitate tranzitorie. Pe fundalul tratamentului intensiv aplicat, starea generală a pacientei este cu evoluţie pozitivă. Terenul neurologic cu ameliorare treptată, până la restabilirea completă a conştienţei şi a vederii. La a 16-a zi de tratament intensiv, în stare

generală stabilă, pacienta este transferată din secţia terapie intensivă.

Complicaţii trombohemoragice

Perturbările statutului hemostatic cu afectarea mecanismelor procoagulante (trombocitar, parietal, plasmatic) şi antitrombotice (anticoagulant şi fibrinolitic) au declanşat un şir de complicaţii hemostatice. Complicaţiile hemostatice la pacientele cu sindromul HELLP au fost de origine hemoragică, trombotică şi trombohemoragică.

Manifestările hemoragice au avut o frecvenţă şi un polimorfism vast: hemoragii intraabdominale – 15 (27,27±6,00%), hemoragii uterine – 10 (18,18±5,20%), hemoragii din plagă – 14 (25,45±5,87%), delivrenţa placentei – 4 (7,27±3,50%), hemoragii nazale şi gingivale – 12 (21,82±5,57%), hemoragii gastrointestinale şi sufuziuni sangvine conjunctivale, în suprarenale, rinichi, intestin, pancreas şi splină – 5 (9,09±3,88%), accidente hemoragice acute – 2 (3,64±2,52%) (Tabelul 4.6).

Tabelul 4.6. *Complicaţiile hemostazice ale sindromului HELLP*

Complicaţii	Datele literaturii (%)	Datele proprii (n=55)	
		abs.	P±ES%
Hemoragii gastrointestinale	-	5	9,09±3,88
Hemoragii uterine	-	10	18,18±5,20
Delivrenţa placentei	9-25[94,107]	4	7,27±3,50
Hemoragii intraabdominale	20-25[94]	15	27,27±6,00
Hematom al căilor de naştere	-	3	5,45±3,06
Hemoragii din plagă	-	14	25,45±5,87
Accidente hemoragice cerebrale	5[50,94,107]	2	3,64±2,52
Sufuziuni sangvine conjunctivale	-	5	9,09±3,88
Sufuziuni sangvine în intestin, peritoneu	1,5-40[94]	5	9,09±3,88
Hemoragii nazale şi gingivale	-	12	21,82±5,57



Fig. 4.4. *Hemoragii capilare din pavilionul urechii*

La 15 (27,27±6,00%) paciente diagnosticate cu sindromul HELLP perioada postoperatorie imediată a fost complicată cu hemoragie intraabdominală, estimată la peste 1000 ml şi a necesitat intervenţie chirurgicală repetată. Relaparotomia a constatat prezenţa sângelui în cheaguri fără o sursă binedefinită a hemoragiei. Hemoragiile date au fost determinate de sângerări la nivelul plăgii operatorii din vasele sangvine capilare, fragilitatea cărora este determinată de endoteliita generalizată. În timpul relaparotomiei la 5 (9,09±3,88%) bolnave au fost identificate sufuziuni sangvinolente în peretele intestinal şi peritoneu, determinate de hipoxie anemică posthemoragică şi hemolitică grave pe fundalul microangiopatiei diseminate. La 14 (25,45±5,87%) paciente cu sindromul HELLP a avut loc formarea colecţiei de sânge în regiunea plăgii postoperatorii cu extinderea hematomului în peretele abdominal supra-aponeurotic.

Perioada de lăuzie precoce poate fi complicată prin declanşarea hemoragiilor post-partum, care reprezintă una dintre cele mai grave probleme obstetricale, de multe ori cu prognostic fatal. Hemoragia post-partum este definită ca pierderea de sânge de peste 500 ml dupa naşterea vaginala sau de peste 1000 ml dupa o

operaţie cezariană. Pierderea acestor cantităţi în 24 de ore de la nasşere este denumită hemoragie post-partum primară sau precoce.

Literatura de specialitate recunoaşte 2 mari cauze de hemoragie post-partum: sângerarea la nivelul patului placentar: atonie uterină şi cauze placentare, şi traumatismele obstetricale ale tractului genital, tulburările de coagulare amplificând oricare din cele 2 categorii [51]. În studiul nostru la 10 (18,18±5,20%) paciente intraoperatoriu au avut loc hemoragii uterine post-partum, la 2 (3,64±2,52%) lăuze – cu formarea hematomului căilor de naştere. În cazul hemoragiilor uterine, sângerarea a avut loc la nivelul patului placentar, fiind agravată de dereglările de coagulare din cadrul sindromului HELLP. De asemenea inhibarea contractibilităţii uterine a fost determinată de administrarea de medicamente (sulfat de magneziu, beta-simpatomimetice şi Nifedipină) [46,51]. În unul din cele 10 cazuri hemoragia uterină nu a putut fi stăpânită prin mijloace conservatoare, necesitând rezolvare chirurgicală prin histerectomie totală.

Traumatismul obstetrical al tractului genital a fost responsabil de formarea hematomului căilor de naştere la 3 (5,45±3,06%) lăuze, cu o pierdere sangvină de peste 3000 ml, însoţită de starea de şoc hemoragic. În scopul asigurării hemostazei s-a recurs la meşarea (tamponarea) vaginului şi rectului, iar depleţia sangvină a fost corijată prin aport volemic de cristaloizi, coloizi şi componente sângvine (concentrat eritrocitar, plasmă proaspăt congelată). Este de menţionat că la aceste paciente **în perioada prenatală** au lipsit orice semne ale sindromului HELLP, **perioada postnatală** fiind caracterizată prin desfăşurarea caracteristicilor de laborator ale sindromului HELLP complet. La 4 (7,27±3,50%) paciente a avut loc delivrenţa prematură a placentei normal înserate. Într-un caz a fost înregistrată hemoragie masivă şi formarea uterului Couvelaire. Luând în considerare că uterul Couvelaire este o sursă de tromboplastină tisulară şi de alţi factori de coagulare, care, eliminaţi în patul vascular, contribuie la dezvoltarea dereglărilor de coagulare, în scopul stopării evoluţiei fatale a sindromului CID, la această pacientă s-a recurs la histerectomie totală fără anexe. Paralel a fost efectuată corecţia

factorilor de coagulare prin administrare de plasmă proaspăt congelată şi crioprecipitat, iar corijarea anemiei posthemoragice – prin aport de concentrat eritrocitar deplasmatizat. La 5 (9,09±3,88%) paciente au fost determinate hemoragii gastrointestinale de diferită intensitate: de la vome cu *„zaţ de cafea”* şi melenă, până la hemoragii gastrice profuze. Două (3,64±2,52%) din aceste bolnave au necesitat hemostază chirurgicală.

Hemoragiile gastrice au fost stabilite la pacientele cu sindromul HELLP **în perioada prenatală**. Aceste două paciente, până la admiterea în terapie intensivă, au avut semne clinice certe de sindrom HELLP incomplet. Pe fundalul puseelor hipertensive la 2 (3,64±2,52%) paciente au avut loc accidente cerebrale hemoragice.

În sindromul HELLP apar complicaţii hemoragice neurologice pe fundalul crizelor hipertensive severe, cauzate de prezenţa hipertensiunii induse de sarcină, preeclampsiei şi a eclampsiei. Studiul nostru a demonstrat că 46 (83,64±4,99%) de paciente au prezentat hipertensiune arterială, dintre care la 28 (50,91±6,74%) de bolnave aceasta era însoţită de crize hipertensive violente, cu salturi tensionale peste 200 mm Hg, indeferent de terapia antihipertensivă administrată.



Fig. 4.5. *Hemoragii nazale, gingivale (sindromul CID)*

Creşterea factorilor de coagulare şi diminuarea activităţii fibrinolitice în cursul sarcinii sunt reacţii fiziologice protectoare, care permit folosirea crescută a acestor factori în momentul delivrenţei. La delivrare are loc consumul factorilor coagulanţi (în vederea necesităţilor hemostazei) şi hiperliza, care apare din cauza creşterii plasminogenezei cu eliberarea excesivă de lizokinaze, stimulată de hipoxia miometrului şi de efectul tromboplastin activator al lichidului amniotic. Echilibrul sistemului de coagulare este precar şi poate conduce, în condiţiile patologice din cadrul sindromului HELLP, la apariţia coagulării diseminate intravasculare cu complicaţii multiple trombohemoragice.

Sindromul CID **faza I** s-a manifestat prin: scăderea timpului de sângerare Duke, micşorarea timpului de coagulare Lee-White, scăderea TTPA (timpul tromboplastinei parţial active), hiperfibrinogenemie, trombocitoză, mărirea PDF (produşilor de degradare a fibrinei), TE (test – etanol) şi TPS (test – protamină sulfat) pozitive. **Faza II** s-a manifestat prin: hipo-hipercoagulare – trombocitopenie în evoluţie, creşterea timpului de coagulare Lee-White peste 12 min., scăderea la valorile iniţiale a TTPA, TT (timpul trombinic) şi a fibrinogenului, creşterea PDF, test – etanol pozitiv şi scăderea concentraţiei AT-III (antitrombina III). Ca durată, a fost foarte scurtă şi greu de perceput. **Faza III** s-a manifestat clinic prin: hemoragii profuze, însoţite de anemie posthemoragică gravă, iar testele de laborator au indicat trombocitopenie severă, hipofibrinogenemie < 2 g/l, micşorarea nivelului factorilor plasmatici de coagulare, a anticoagulanţilor (AT-III, a proteinei C, S) şi a sistemului fibrinolitic (plasminogenul şi activatorii lui), creşterea marcată a timpului de coagulare Lee-White, prelungirea timpului de sângerare, creşterea TT, fibrinoliza XIIa-dependentă, TPS şi TE negative.

Sindromul CID a avut o incidenţă diversă dependentă de perioada de naştere. **În perioada prenatală** s-a înregistrat la 31 (56,36±6,69%) de gravide, dintre care faza I – la 25 (45,45±6,71%), faza II – la 3 (5,45±3,06%), faza III – la 3 (5,45±3,06%) gravide. Naşterea a agravat semnificativ acest sindrom, deoarece **în perioada postnatală** s-a schimbat coraportul

pacientelor în diferite faze ale sindromului CID. De 8,26 ori a sporit numărul pacientelor cu CID decompensat, ajungând la 30 (54,55±6,71%). Sindromul CID s-a făcut vizibil prin prezenţa hemoragiilor nazale şi gingivale la 7 (12,73±4,49%) gravide, sufuziunilor sangvine conjunctivale la 5 (9,09±3,88%) şi a peteşiilor şi echimozelor la 33 (60,00±6,60%) de paciente, trombozelor venoase la locul vasului cateterizat la 17 (30,91±6,23%) paciente, trombozelor vaselor pulmonare la 11 (20,0±5,93%) bolnave. Clinic sindromul CID în faza III s-a manifestat la 30 (54,55±6,71%) de paciente prin prezenţa hemoragiilor masive la nivel diferit: gastrice, nazale, gingivale, conjunctivale, din plaga operatorie şi uter. La această etapă consumul crescut al factorilor de coagulare a mecanismului plasmatic şi insuficienţa hepatică existentă au fost responsabile de nivelul scăzut al factorilor procoagulanţi la 30 (54,55±6,71%) de paciente.

În perioada prenatală la toate bolnavele cu sindromul HELLP a fost înregistrată o stare de hipercoagulabilitate. La 25 (45,45±6,71%) de gravide a fost constatată o supracompensare a statutului procoagulant, documentată prin: micşorarea timpului de coagulare Lee-White sub 5 min., scăderea timpului de sângerare Duke, prezenţa produşilor de degradare a fibrinei în sânge, scăderea APTT sub 35 sec., hiperfibrinogenemie peste 4,2 g/l atingând nivelul de 9,8 g/l. **În perioada postnatală** sindromul CID faza I a fost evaluată prin testele de laborator la 15 (27,27±6,00%) bolnave. La aceste paciente APTT a fost mai jos de 35 sec., timpul de coagulare Lee-White şi timpul de sângerare Duke micşorate, datele hiperfibrinogenemiei nu mai erau atât de spectaculoase, au variat în limitele de 4,3÷6,0 g/l la 7 (12,73±4,49%) bolnave.

În perioada prenatală starea de hipo-hipercoagulare s-a manifestat la 3 (5,45±3,06%) gravide, la care clinic s-au constatat hemoragii gastrice, sufuziuni conjunctivale, hemoragii nazale, iar testele de laborator au determinat trombocitopenie în evoluţie, scăderea nivelului de antitrombină III şi prezenţa complexului fibrin-monomeri solubili peste 4 mg/ml la toate, valori crescute ale TT şi testul etanol pozitiv la 3 (5,45±3,06%) paciente. Menţionăm

că la bolnavele cu sindromul HELLP, sindromul CID a fost stabilit în toate cele 3 faze de evoluție, dependente de starea echilibrului factorilor hemostazei.

Dezvoltarea sindromului CID a fost stopată în faza I – de hipercoagulare – la 15 (27,27±6,00%) bolnave, în faza II – de hipo-hipercoagulare – la 3 (5,45=3,06%) bolnave și la 22 (40,00±6,61%) a evoluat în faza III – de hipocoagulare.

La pacientele care au decedat, s-a înregistrat sindromul CID faza III. Faza III a sindromului CID s-a manifestat clinic prin hemoragii profuze, însoțite de anemie posthemoragică gravă la 22 (40,00=6,61%) de bolnave cu sindromul HELLP.

În perioada postnatală testele de laborator au indicat prezența fazei de hipocoagulare a sindromului de CID: trombocitopenie severă la 30 (54,55±6,71%) de paciente, hipofibrinogenemia < 2 g/l și APTT crescut peste 45 sec. la 22 (40,00=6,61%) de bolnave, timpul de sângerare Duke prelungit peste 4 min. la 36 (65,45±6,41%) de paciente, timp de coagulare Lee-White mărit, marcat la 18 (32,73±6,35%) bolnave, test – etanol și testul cu protamină sulfat deja fiind negative (Caz clinic 5).

Caz clinic 5: *Pacienta Z., fișa medicală nr. 45177, a fost internată în IMSP SR Telenești pentru naștere fiziologică cu diagnosticul: Sarcină 38-39 de săptămâni S1, N2. Pielonefrită cronică în remisie. Pielectazie pe dreapta. Datele analizelor de laborator: Hb = 108 g/l, eritrocite = $3,2\times10^{12}/l$, trombocite = $270\times10^{3}/mm^{3}$, protrombin = 105%, fibrinogenul = 4,2 g/l, AlAt = 17 U/l, AsAt = 21 U/l. Nașterea pe cale naturală s-a complicat cu hemoragie masivă post-partum, ce a necesitat efectuarea de urgență a operației de histerectomie totală fără anexe. Hemoragia masivă a fost complicată cu șoc hemoragic III, insuficiență poliorganică, sindrom HELLP2 incomplet, insuficiență renală acută, sindrom CID, faza hipo-hipercoagulare, SIRS 3. Datele de laborator în perioada postoperatorie imediată: Hb = 70 g/l (în descreștere pe fundal de corecție a anemiei cu concentrat eritrocitar), eritrocite = $1,9\times10^{12}/l$, trombocite = $73\times10^{3}/mm^{3}$, leucocite = $12\times10^{9}/l$, limfopenie absolută = 9%, AlAt = 49 U/l,*

AsAt = 83 U/l, ureea = 9,4 mmol/l, creatinina = 199 mmol/l, protrombin = 63%, fibrinogen = 1,9 g/l.

În perioada postoperatorie imediată starea pacientei s-a agravat prin asocierea unui ARDS sever şi depistarea hemoragiei intraabdominale masive. Datele EAB: pH = 7,52, $PaCO_2$ = 48 mm Hg, PaO_2 = 56,6 mm Hg, SB = 22 mmol/l, BE = +4,2 mmol/l. Pacienta a fost luată la relaparotomie, la care a fost depistată hemoragie intraabdominală în volum de 2,0 l. În perioada postoperatorie pe fundalul RA la PEEP = 8 cm H_2O, FiO_2 = 41%, s-a efectuat terapia intensivă cu corecţia factorilor de coagulare, corecţia anemiei, echilibrului hidro-salin şi acido-bazic, s-a administrat terapia antibacteriană, anticoagulantă, antihipertensivă. Peste 12 ore s-a efectuat sevrajul de ventilator cu succes. Perioada postoperatorie cu dinamică pozitivă, stare cu ameliorare continuă. Pacienta a fost transferată în secţia de profil.

Complicaţii infecţioase

Sindromul HELLP se caracterizează prin depresia statutului imun, documentat prin scăderea numărului absolut al limfocitelor, care este prezent la 46 (83,64±4,99%) dintre femeile din studiu în perioada postnatală; hipoproteinemie şi hipoalbuminemie, care sunt cauzate la aceste paciente de prezenţa sindromului nefrotic (edeme pronunţate, proteinurie, pierderi de proteine prin transsudaţie de origine hipoproteică).

Studiul statutului imun T- şi B-limfocitar la pacienta G., fişa medicală nr. 5065, în vârstă de 34 de ani cu diagnosticul: Sindromul HELLP complet, complicat cu sindromul CID, hematom intraabdominal. Encefalopatie hipertensivă. Criză convulsivă acută 11.03.10. Edem cerebral. Perioada de lăuzie 36 ore. Stare după operaţie cezariană a demonstrat structurat prezenţa unui deficit secundar funcţional al imunităţii T- şi B-limfocitare. Limfocite T şi B: T active = 7% (N = 15%), T toate = 42% (N = 93%), T morule = 19% (N = 42%), T supresor = 30% (N = 66%), T helper = 12% (N = 27%), B limfocit = 12% (N = 7%).

În perioada postnatală la femeile cu sindromul HELLP pot fi identificate următoarele complicaţii septice bacteriene (originea bacteriană este stabilită în urma însămânţărilor efectuate): endometrită – la 14 (25,45±5,87%) lăuze, abcese, inclusiv supurări ale hematoamelor din peretele abdominal la nivelul plăgilor postoperatorii, interintestinale şi flegmoane – la 7 (12,73±4,49%), pneumonii bacteriene – la 9 (16,36±4,99%), peritonită acută secundară – la 12 (21,82±5,57%), sepsis obstetrical – la 12 (21,82±5,57%) bolnave.

Complicaţii cardiovasculare

În cadrul sindromului HELLP are loc afectarea sistemică a celulei endoteliale. Suferinţa celulei endoteliale conduce la distrugerea endotelială, urmată de extavazarea lichidelor în peretele vascular al sectorului microcirculaţiei şi de dereglarea echilibrului tonusului vascular. Drept consecinţă are loc, pe de o parte, creşterea tonusului peretelui vascular cu creşterea cifrelor de tensiune arterială şi, pe de altă parte, afectarea gravă a funcţionării celulelor miocardice [179].

În Tabelul 4.7 sunt reflectate acele complicaţii cardiovasculare, care pot surveni în cadrul sindromului HELLP. La 38 (69,09±6,23%) dintre femeile diagnosticate cu sindromul HELLP au avut loc crize de hipertensiune arterială, dintre care la 20 (36,36±6,49%) de paciente – TAs > 180 mm Hg. La 31 (56,36±6,69%) de paciente au fost înregistrate dereglări de ritm şi conducere: la 4 (7,27±3,50%) bolnave – bradicardie severă cu extrasistole ventriculare, la 27 (49,09±6,74%) – pusee de tahicardie paroxismală, cu trecere în fibrilaţie atrială într-un caz (1,82±1,81%). Este foarte gravă lezarea endotelială în teritoriul circulaţiei coronariene şi apariţia semnelor de suferinţă a celulei proprii acestui ţesut – fibrei miocardice [179]. Astfel se instalează şi se dezvoltă tabloul grav al cardiomiopatiei disgravidice (CMD), care, conform datelor studiului nostru, a fost înregistrat la 11 (20,0±5,93%) paciente cu sindromul HELLP. La 9 (16,36±4,99%)

paciente dintre acestea s-a dezvoltat edem pulmonar cardiogen (Caz clinic 6).

Afectarea gravă a celulei endoteliale şi extravazarea lichidului în cavităţi a adus la apariţia pericarditei exsudative la 2 (3,64±2,52%) bolnave.

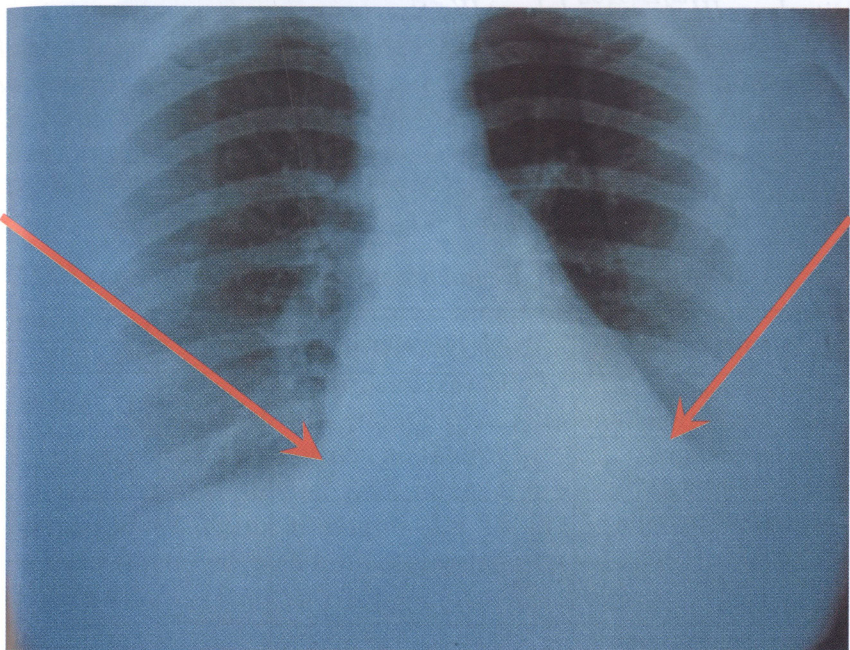


Fig.4.6. *Poliserozită (pleurezie, pericardită).*

După naştere, lucrurile au revenit rapid la normal. Aceasta arată că celula miocardica este sănătoasă, ea doar functionează prost datorită modificărilor mediului extracelular (lichidul interstițial).

Caz clinic 6: *Pacienta C, f.o. nr. 23508, în vârstă de 26 de ani, internată în Clinica ATI a SCR, secţia terapie intensivă la 11 decembrie 2009 cu diagnosticul: pneumonie bilaterală lobii inferiori, evoluţie gravă. Sindromul HELLP incomplet. Sarcină 27-28 de săptămâni.*

La examenul ecocardiografic s-a determinat dilatarea cavităţilor cardiace, atriul stâng = 48 mm; aorta ascendentă = 32 mm; ventriculul drept = 33 mm; atriul drept = 43÷58 mm; venticulul stâng: DTD = 60 mm; DTS = 34 mm; SIV = 14 mm; FE = 48%; Hipertensiune pulmonară (65 mm Hg); Insuf. valvei mitrale gr.III, tricuspidale gr.IV, aortale gr.II.

Pentru comparaţie prezentăm datele examenului ecocardiografic al acestei paciente efectuat în perioada primului trimestru al sarcinii: atriul *stâng = 28 mm; aorta ascendentă = 32 mm; ventriculul drept = 19 mm; atriul drept = 22÷34 mm; venticulul stâng: DTD = 52 mm; DTS=34 mm; SIV = 10 mm; FE = 68%; PSVD = 29 mm Hg.*

Tabelul 4.7. *Complicaţii cardiovasculare în cadrul sindromului HELLP*

Complicaţiile	Datele literaturii (%)	Datele proprii (n=55)	
		abs.	P±ES%
Hipertensiune (TAs 140÷160 mm Hg)	85-90[50]	18	32,73±6,35
Criză hipertensivă (TAs > 180 mm Hg)		20	36,36±6,49
Dereglări de ritm şi conducere	-	31	56,36±6,69
Miocardiopatie disgravidică	-	11	20,0±5,93
Şoc circulator cu deficit de pompă	-	11	20,0±5,93
Edem pulmonar cardiogen	-	9	16,36=4,99
Pericardită exsudativă	-	2	3,64±2,52

Complicaţii la nivelul sistemului feto-placentar

Sindromul HELLP induce după sine complicaţii la nivelul sistemului feto-placentar. Evoluţia mecanismului patologic este următoarea: ineficienţa invaziei trofoblastice induce vasospasmul, care produce ischemie utero-placentară cu apariţia insuficienţei feto-placentare şi a suferinţei fetale cronice. Ultima induce hipoxia, hipotrofia fetală şi întârzierea de creştere intrauterină a

fătului. Poate surveni moartea intrauterină a fătului şi este favorizată asfixia intranatală sau moartea neonatală precoce.

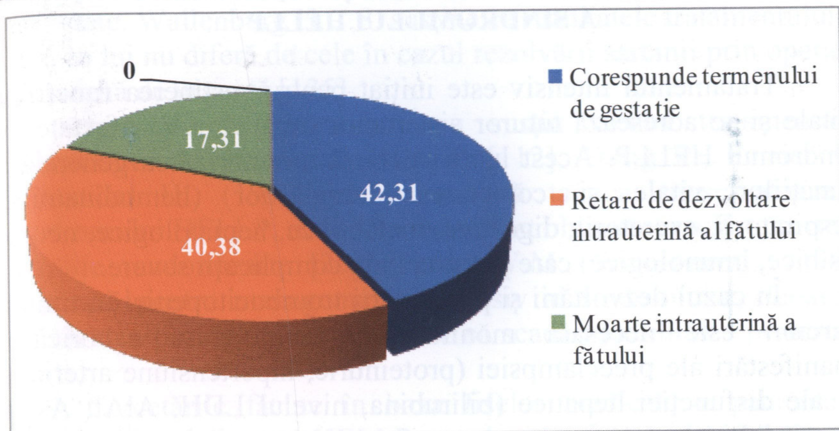


Fig. 4.7. *Starea intrauterină a fătului la gravidele cu sindromul HELLP (%)*

În studiul nostru la gravidele cu sindromul HELLP retardul de dezvoltare intrauterină a fătului a fost identificat la 21 (38,18±6,55%) de femei. S-au înregistrat 9 (16,36±4,99%) cazuri de deces intrauterin al fătului. La 19 (34,55±6,41%) gravide – starea intrauterină a fătului corespunde termenului de dezvoltare (Figura 4.7).

CAPITOLUL 5
TACTICA DE CONDUITĂ ŞI TRATAMENT A SINDROMULUI HELLP

Tratamentul intensiv este iniţiat pentru susţinerea funcţiilor vitale şi se adresează tuturor sistemelor organismului afectate de sindromul HELLP. Acest lucru necesită monitorizarea generală a funcţiilor vitale şi corectarea dereglărilor (hemodinamice, respiratorii, excretorii, digestive, metabolice, hematologice, neuropsihice, imunologice) care pot precipita complicaţii severe.

În cazul dezvoltării şi progresării trombocitopeniei în timpul sarcinii este necesară monitorizarea minuţioasă a oricăror manifestări ale preeclampsiei (proteinurie, hipertensiune arterială) şi ale disfuncţiei hepatice (bilirubina, nivelul LDH, AlAt, AsAt, haptoglobina).

Numai stabilirea precoce a diagnosticului de sindrom HELLP şi rezolvarea sarcinii pot să prevină dezvoltarea complicaţiilor fatale. Vom ţine cont de faptul, că sindromul HELLP se poate dezvolta fulminant timp de câteva ore şi de aceea trebuie să fim pregătiţi pentru toate variantele posibile de evoluţie: de la hemoragie masivă, accident vascular cerebral hemoragic, hemoragie hepatică până la ruptura ficatului. Ajutor medical calificat adecvat pacientelor suspecte sau diagnosticate cu sindromul HELLP poate fi acordat doar în centrele perinatale mari sau în secţiile de profil anesteziologic şi reanimatologic unde, în caz de necesitate, poate fi efectuată protezarea funcţiei hepatice sau renale [57,151].

Wallenburg H.C.S. pledează pentru conduita conservatoare a sindromului HELLP [135]. Această tactică de tratament este motivată, după părerea lui, prin progresia lentă şi reversibilă a patologiei date.

În condiţiile unităţilor de terapie intensivă se face corecţia volumului sângelui circulant sub controlul indicilor hemodinamicii centrale şi se administrează tratamentul vasodilatant. Decizia despre metoda de naştere se ia nu în baza analizelor de laborator (numărul de trombocite, creşterea fermenţilor hepatici), dar în

funcţie de starea intrauterină a fătului şi de riscul mortalităţii neonatale. Date despre complicaţii materne grave nu au fost raportate. Wallenburg H.C.S. susţine că rezultatele tratamentului în clinica lui nu diferă de cele în cazul rezolvării sarcinii prin operaţia cezariенă de urgenţă [135].

Însă un şir de autori nu susţin tactica tratamentului conservator în sindromul HELLP [112]. Dürig P., Ferrier C., Schneider H., (1999) nu recomandă tactica conservatoare a sindromului HELLP, deoarece nu au fost obţinute rezultate certe în studiile randomizarte [39]. Curtin W.M., Weinstein L. (1999) pledează pentru managementul agresiv al sindromului, deoarece rezolvarea promptă a sarcinii pare să scadă mortalitatea perinatală [34].

Cercetările făcute în baza fişelor medicale a pacientelor decedate de sindromul HELLP, au elucidat faptul că în 67,3% din cazuri mortalitatea maternă a fost condiţionată în staţionar de tratamentul conservator îndelungat şi fără efect, de tactica incorectă în conduita naşterii, inclusiv decizia întârziată de a efectua operaţia cezariană [172]. Toate încercările terapeutice de corecţie a modificărilor patofiziologice din cadrul sindromului HELLP (stimularea diurezei, terapia antihipertensivă, reechilibrarea volemică etc.) sunt paliative, nu tratează afecţiunea și nu permit prelungirea sarcinii. Variantele de conduită conservatoare mai mult de 48 de ore a sindromului HELLP sunt supuse unor critici riguroase, deoarece expune la dezvoltarea unor complicaţi severe din partea mamei şi a fătului şi agravează substanţial prognosticul matern şi fetal [54,159].

Majoritatrea autorilor [113,117,120,150] recomandă tratamentul nonconservator prin întreruperea imediată a sarcinii indiferent de termenul de gestaţie, doarece naşterea cu eliminarea oricăror rămăşiţe de placentă din cavitatea uterină este singura terapie eficientă a sindromului HELLP. Doar naşterea este singura măsură terapeutică eficace.

Noi suntem de acord cu termenii de rezolvare a sarcinii şi cu tactica nonconservatoare de conduită a sindromului HELLP. Pentru a ne convinge în corectitudinea celor expuse, ne-am propus

să cercetăm frecvenţa dezvoltării complicaţiilor sindromului HELLP la pacientele din studiu, folosind tactica rezolvării imediate a sarcinii, comparativ cu datele literaturii de specialitate.

În funcţie de termenul de gestaţie pot fi apreciate următoarele variante principiale de tratament al pacientelor cu sindromul HELLP [14,52,67,93]:

1. La termenul sarcinii mai mare de 34 de săptămâni – rezolvarea imediată a sarcinii. Metoda de naştere este determinată de situaţia obstetricală creată la moment.

2. La termenul sarcinii de 27-34 de săptămâni, în cazul absenţei complicaţiilor severe care pun în pericol viaţa mamei (hemoragie, insuficienţă renală acută, edem pulmonar acut, accident vascular cerebral hemoragic, preeclampsie severă sau eclampsie, sindromul CID), este posibilă prolongarea perioadei de tratament conservator timp de 48 de ore. În acest răstimp are loc stabilizarea stării pacientei şi pregătirea pulmonilor fetali prin administrarea de corticosteroizi.

Decizia de a prelungi sarcina este determinată de şansa de supravieţuire a fătului la termenul respectiv de gestaţie. Doar extragerea fătului din mediul uterin nefavorabil poate mări şansele de supravieţuire a nou-născutului. Weinstein L. a promovat ideea că sindromul HELLP nu se poate ameliora cu timpul şi toate aşteptările vor fi prejudiciabile pentru mamă şi pentru făt. Metoda de rezolvare a sarcinii este operaţia cezariană [140].

3. La termenul sarcinii mai mic de 27 de săptîmâni, în cazul absenţei complicaţiilor severe care pun în pericol viaţa mamei (cele expuse mai sus), este posibilă prelungirea sarcinii pentru 48-72 de ore. În aceste cazuri, de asemenea, se utilizează administrarea corticoizilor, apoi se rezolvă sarcina prin operaţie cezariană de urgenţă.

Datele literaturii susţin că în 36% din cazuri la nou-născuţii mamelor cu sindromul HELLP se dezvoltă trombocitopenia, care conduce la declanşarea accidentelor hemoragice cerebrale şi la afectarea sistemului nervos central [101]. Din această cauză chiar din primele ore de la naştere ei au nevoie de iniţierea terapiei intensive, care va include profilaxia şi combaterea coagulopatiei.





Fig. 5.1. *Operaţie cezariană de urgenţă la o pacientă cu sindromul HELLP*

Metoda de bază pentru rezolvarea sarcinii rămâne operaţia cezariană. În acest context este binevenită întrebarea despre metoda de anestezie. Pentru preeclampsia severă metoda de elecţie pentru operaţia cezariană este blocul epidural. Anestezia epidurală asigură o analgezie perfectă, blochează aferentaţia durerii şi, corelând cu mecanismele patofiziologice ale preeclampsiei severe, scade hipertensiunea arterială.

Cunoaşterea fiziopatologiei sindromului HELLP cu prezenţa hipertensiunii arteriale, a dereglărilor de hemostază şi multiple disfuncţii de sisteme şi organe ridică în faţa medicului anestezist problema celei mai raţionale metode de anestezie. În cazul operaţiei cezariene la pacientele cu sidromul HELLP se va ţine cont de riscul înalt de dezvoltare a hemoragiilor subdurale şi extradurale. Din aceste considerente, Constandache F., Bandrabur D. (2006) recomandă cu preferinţă anesteza spinală cu ac foarte subţire, deoarece, comparativ cu anestezia epidurală, riscul de sângerare este mai mic. Conform American Society of Regional Anaesthesia (Consensus Statements on Neuraxial Anaesthesia and Anticoagulation [184]), trombocitopenia de $100\times10^3/mm^3$ va fi considerată nivel-limită critic pentru anestezia regională (rahidiană sau epidurală) [12]. Pentru pacientele cu numărul trombocitelor mai mare de $100\times10^3/mm^3$, dar cu o scădere rapidă într-un interval de timp scurt manevra regională este contraindicată [Constandache F., Bandrabur D., 2006]. În cazul trombocitopeniei (mai joasă de

$100 \times 10^3/mm^3$), coagulopatia pe fundalul insuficienţei hepatice (fibrinogen mai puţin de 1 g/l, TTPA peste 1,5 de la normă) operaţia cezariană va fi efectuată în condiţiile anesteziei totale intravenoase [14,52,93,94].

Заварзина О.О., Дюгеев А.Н., Фомин М.Д. [159] au propus următoarul algoritm de acţiune în cazul sindromului HELLP:

1. Pregătirea preoperatorie intensivă.
2. Rezolvarea de urgenţă a sarcinii prin operaţie cezariană cu utilizarea metodelor de profilaxie a hemoragiilor masive intra- şi postoperatoriu.
3. Terapia de substituţie şi de hepatoprotecţie în perioada postoperatorie.
4. Profilaxia antibacteriană masivă a complicaţiilor toxico-septice.

Succesul tratamentului sindromului HELLP depinde de diagnosticarea lui la timp în timpul sarcinii, naşterii şi perioadei de lăuzie. Mulţi autori consideră starea de hipovolemie progresantă, creşterea rezistenţei vasculare generale periferice şi declanşarea endotoxinemiei în cazurile de preeclampsie severă şi a sindromului HELLP ca fiind manifestări ale şocului hipovolemic cu dezvoltarea pe parcursul terapiei intensive administrate a sindromului reperfuziei tisulare.

Deşi evoluţia a acestei patologii este extrem de gravă, iniţierea unui tratament motivat patogenetic, orientat spre corecţia şocului hipovolemic, stoparea hemolizei, microangiopatiei trombotice diseminate şi a insuficienţei multiple de organe, permite creşterea eficacităţii tratamentului şi scăderea mortalităţii materne.

La iniţierea tratamentului sindromului HELLP se va ţine cont de principiile generale ale terapiei intensive: accesul la abord venos (cateterizarea venei magistrale); monitorizarea orară a diurezei, a PVC; determinarea la fiecare şase ore a indicilor sangvini (hemoglobina, hematocritul, numărul de eritrocite, trombocite), nivelul seric al proteinei generale, al fermenţilor hepatici (AlAt, AsAt, LDH), fracţiile bilirubinei şi ale

electroliţilor, starea sistemului de coagulare (indicele protrombinic, nivelul fibrinogenului, proba Lee-White), monitorizarea bătăilor cordului fetal pentru depistarea la timp a semnelor de hipoxie progresivă a fătului.

Tratamentul antihipertensiv va fi iniţiat pe fundalul terapiei de infuzie, după corecţia hipovolemiei şi atingerea valorilor PVC a nivelului de 6÷8 cm H_2O, la creşterea tensiunii arteriale sistolice mai sus de 140 mm Hg. Acest moment este dictat de faptul că hipertensiunea arterială din cadrul preeclampsiei şi sindromului HELLP se produce ca rezultat al hipovolemiei, iar creşterea rezistenţei periferice poartă caracter compensator. Ţinând cont de cele expuse mai sus, administrarea tratamentului antihipertensiv, fără corecţia volemiei, poate conduce la dezvoltarea complicaţiilor, în primul rând, la nivelul circuitului feto-placentar cu agravarea hipoxiei intrauterine a fătului.

În caz de aplicare necontrolată a preparatelor antihipertensive se micşorează circuitul feto-placentar deja diminuat de patologia placentară. Are loc reducerea hipertensiunii arteriale sistemice, concomitent şi a perfuziei în spaţiul intervilozitar, ce poate influenţa negativ starea intrauterină a fătului, până la moartea subită. Deosebit de puternic suferă perfuzia utero-placentară la o scădere a TA diastolice sub 90 mm Hg [117,119,134,138]. Diureticele nu pot fi utilizate în tratamentul sindromului antihipertensiv, deoarece vor accentua scaderea deja existentă a volumului plasmatic cu scăderea perfuziei placentare (ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011), fiind în mod special contraindicate (cu excepţia eventualitaţii rare a insuficienţei ventriculare stângi sau a edemului laringian ce pot complica preeclampsia) [42].

În cazul dezvoltării sindromului HELLP pe fundal de preeclampsie severă şi/sau eclampsie în mod obligator va fi iniţiată **terapia anticonvulsivantă** şi antihipertensivă. Preparatul de elecţie este considerat sulfatul de magneziu (ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2011), care, pe lângă acţiunea ahtihipertensivă, are proprietăţi sedative şi diuretice [42]. Mai mult ca atât, administrarea sulfatului

de magneziu anihilează consecinţele dereglării permeabilităţii membranelor celulare, prevenind dezvoltarea paradoxului ionilor de calciu cu înlăturarea spasmului vascular şi restabilirea bilanţului energetic al celulei. Reieşind din datele literaturii despre eficienţa tratamentului antihipertensiv şi anticonvulsivant, ne-am propus şi noi în cadrul studiului nostru să administrăm sulfatul de magneziu în perioada pre- şi postnatală în asociere cu preparatele antihipertensive (Dopegyt şi Nifedipine – engl.).

Tratamentul cu corticoizi rămâne a fi o problemă de discuţie. Fiind apreciat ca o patologie autoimună gravă, sindromul HELLP se poate agrava mai ales în primele 24-48 de ore după naştere, când are loc *„avalanşa"* hormonală majoră. Conform opiniilor unor autori, sindromul HELLP poate fi tratat cu efect benefic prin administrarea de corticosteroizi [97, 161]. Ameliorarea trombocitopeniei, maturarea pulmonară fetală şi existenţa unui sindrom inflamator sistemic au justificat utilizarea corticosteroizilor în acest stadiu cu rezultate satisfăcătoare. Au fost recomandate diferite scheme de administrare a glucocorticoizilor. Însă, conform datelor studiilor randomizate [14,61,146], terapia cu corticosteroizi, preparate stabilizatoare ale membranei celulare, la pacientele cu sindromul HELLP, administrată până la şi după rezolvarea sarcinii, nu au arătat eficacitate în prevenirea complicaţiilor materne şi perinatale.

În urma administrării corticoterapiei, unicul efect apreciat a fost creşterea numărului de trombocite la mamă şi scăderea ratei dezvoltării sindromului ARDS la nou-născuţi. Administrarea de corticosteroizi antenatal se consideră a fi puţin riscantă şi foarte eficientă în maturizarea plămânilor fetali şi evitarea complicaţiilor postnatale. Procedura standard cu acţiune benefică asupra pulmonilor fetali constă în administrarea după schemă a corticosteroizilor înainte de naştere.

Ca un gest de disperare pentru stoparea procesului autoimun au fost recomandate preparatele citostatice [104], dar nici acest remediu de tratament nu a dat efecte clinice satisfăcătoare. Ţinând cont despre cele expuse, la pacientele din studiu nu vom administra corticoizi prenatal sau postnatal, decât în vederea

profilaxiei dezvoltării sindromului de detresă respiratorie a nou-născutului.

Corecţia dereglărilor de coagulare la pacientele cu sindromul HELLP este o direcţie strategică foarte importantă. Dereglările de coagulare în sindromul HELLP reflectă consumul plachetelor sangvine în procesul formării trombilor în vasele microcirculatorii. La pacientele cu acest sindrom este identificată forma cronică a sindromului de coagulare diseminată (CID) prin creşterea nivelului PDF, micşorarea activităţii AT-III, determinarea complexelor trombină-antitrombină-III (T-AT-III). Apoplexia placentară, sângerările din timpul naşterii, inclusiv operaţia cezariană, care depăşesc nesemnificativ hemoragiile fiziologice, conduc la decompensarea sindromului CID cronic cu trecerea lui în faza acută, manifestată prin hemoragie coagulopatică.

În 32-93% din cazuri, sindromul HELLP este complicat cu hemoragie şi sindromul CID acut şi necesită terapie de substituţie cu componentele sangvine: plasmă proaspăt congelată, crioprecipitat, concentrat eritrocitar (când hemoliza este majoră şi nu este eficace decât în post-partum), masă trombocitară (la nivelul trombocitelor sub $50\times10^3/mm^3$ – nu mai puţin de 2 doze), factorul VII recombinant, concentratul complexului protrombinic. În perioada postoperatorie se prelungeşte corecţia factorilor de coagulare prin administrarea plasmei proaspăt congelate [168]. Ramirez Montoya J.M. et al. (2008) au demonstrat că la pacientele cu sindromul HELLP plasma proaspăt congelată reduce semnificativ (43%) complicaţiile, spitalizarea şi necesitatea în hemodializă (45%) [103].

În cazurile declanşării hemoragiei coagulopatice este indicată terapia antifibrinolitică. Calităţile farmacologice ale preparatelor antifibrinolitice se bazează pe blocarea activatorului plasminogenului, normalizarea funcţiei trombocitelor, micşorarea permeabilităţii peretelui vascular. Desi în cadrul sindromului HELLP este o microangiopatie trombotica diseminantă, unii autori consideră administrarea de heparină contraindicată, motivaţie fiind că heparina creşte incidența sindromului CID [14,52,166,178].

Suntem de acord cu aceşti autori şi nu vom administra heparina decât postnatal, când riscul hemoragiei este mai mic.

În cazul hemolizei intravasculare masive (prezenţa hemoglobinei libere în sânge şi urină) şi în lipsa condiţiilor pentru hemodializă, tactica conservatoare va crea posibilităţi pentru păstrarea funcţiei renale [166]. Dacă diureza este adecvată (mai mare de 0,5 ml/kg/h), imediat se încep măsurile de alcalinizare a urinei pentru profilaxia formării în lumenul canaliculilor renali a sărurilor de hematină.

În cazul stabilirii oliguriei (nivelul diurezei mai mic de 0,5 ml/kg/h pe parcursul a 6 ore de la începutul terapiei intensive, după stabilizarea TA şi diurezei) cu creşterea de 1,5 ori a nivelului de creatinină serică sau scăderea cu 25% a filtraţiei glomerulare (ori declanşarea disfuncţiei şi insuficienţei renale – stadiul I sau F după clasifiicarea RIFLE) este necesară limitarea administrării lichidelor şi iniţierea terapiei de substituţie a funcţiei renale (hemofiltraţie, hemodializă).

Profilaxia complicaţiilor septice se efectuează prin administrarea terapiei antibacteriene. Sunt recomandate remediile antibacteriene din grupul carbapenemelor.

Terapia intensivă a sindromului HELLP actualmente include nu doar programe de perfuzie şi transfuzionale, dar şi metode de detoxifiere extracorporală [72,108,110,163]. Creşte eficacitatea tratamentului cu şedinţe de **plasmafereză (ultrafiltraţie)** cu înlocuirea plasmei exfuzate a pacientei pe plasmă de la donator. Plasmafereza se aplică în cazul femeilor cu trombocitopenie persistentă şi disfuncţie de organe la 72 de ore dupa naştere [81,108]. Rezultatele plasmaferezei sunt însa slabe în pre-partum [137].

Mecanismul acţiunii terapeutice a plasmaferezei se bazează pe evacuarea din sânge a toxinelor moleculare de dimensiuni medii, a complecşilor imuni şi fibrin-monomerilor, a inhibitorilor eritropoezei. În acelaşi timp, are loc stimularea activităţii antitrombinice şi a fibrinolizei. Plasmafereza acţionează asupra permeabilităţii membranelor bazale ale glomerulilor renali [176].

Argumentarea algoritmului de diagnostic precoce al sindromului HELLP

Algoritmul de diagnostic precoce al sindromului HELLP a fost elaborat în ajutorul medicilor practici reanimatologi şi obstetricieni. În scopul estimării factorilor de risc cu potenţial crescut de declanşare a sindromului HELLP se va efectua standardul de investigaţii conform Protocoalelor şi Ghidurilor Naţionale: explorarea anamnezei, antecedentelor patologice, prezenţa comorbidităţilor, analiza generală a sângelui şi urinei, analiza biochimică a sângelui, electrocardiograma, determinarea grupei sangvine.

Factorii de risc pentru declanşarea sindromului HELLP sunt: primiparitatea, prezenţa hipertensiunii induse de sarcină, a preeclampsiei severe, eclampsiei, asocierea sarcinii cu patologia infecţioasă virală sau bacteriană, coexistenţele somatice (sindromul antifosfolipidic, pielonefrita cronică), stările de şoc: hipovolemic, septic (pneumonii bacteriene, virale).

Prezenţa unui sau mai multor factori de risc enumeraţi mai sus, concomitent cu evaluarea semnelor clinice (greţuri, vome, cefalee, acufene, dureri epigastrale şi/sau în hipocondrul drept, respiraţie nazală dificilă, tegumente icterice, erupţii cutanate (peteşii, echimoze), hipertensiune TAs > 160 mm Hg, tahicardie > 90 bătăi/min., tahipnee, dispnee de efort sau de repaus, edeme periferice, oligurie) suspectează sindromul HELLP şi solicită investigaţii suplimentare: numărul de trombocite ($< 150\times10^3/mm^3$), AsAt, AlAt (> 45 U/l), LDH (> 600 U/l), prezenţa fragmentelor de eritrocite în frotiul sangvin (celule triangulare, schizocite), hiperbilirubinemia, hemoglobina liberă.

Stabilirea diagnosticului de sindrom HELLP necesită evaluarea complicaţiilor lui: coagulograma (protrombina, fibrinogenul, APTT, timpul trombinic, antitrombina III), metabolismul acido-bazic şi gazos, radiografia pulmonară, Eco-Doppler cardiografia, oftalmoscopia, tomografia computerizată a creierului.

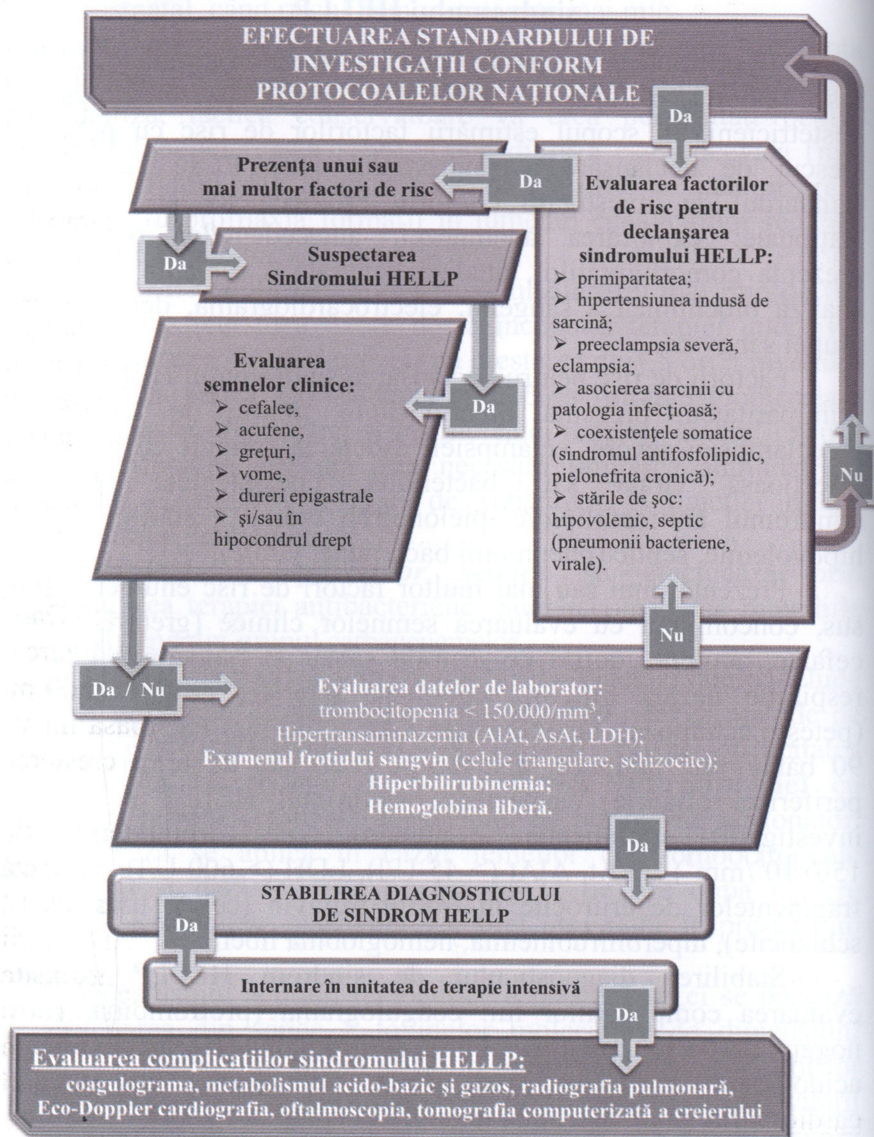


Fig. 5.2. *Algoritmul de diagnosticare precoce al sindromului HELLP*

Argumentarea algoritmului terapiei intensive

În capitolele precedente s-a demonstrat că există mari diferenţe în evoluţia clinică a sindromului HELLP în funcţie de perioada perinatală. La pacientele cu sindromul HELLP în perioada prenatală semnele clinice, dereglările hidro-electrolitice şi acido-bazice, radiologice argumentează următoarele măsuri: internarea în unitatea terapie intensivă; în cazul preeclampsiei severe sau al eclampsiei, conform Ghidului Naţional de conduită a hipertensiunii în sarcină, dacă TA sistolică ≥ 160 mm Hg, diasolică ≥ 110 mm Hg, se iniţiază terapia antihipertensiva, ţinând cont de faptul că TA nu trebuie scăzută sub 140/90 mm Hg pentru a nu compromite perfizia placentară. Tratamentul antihipertensiv include utilizarea Metildopa – doza 250÷500 mg, doza maximală 2 g/24h, administrată în 3-4 prize şi Nifedipină – doza iniţiala 10 mg per os cu repetare, la necessitate, peste 30 min. Concomitenet se iniţiază terapia magneziană anticonvulsivantă 1÷2 g/h. Dacă sunt semne de oligurie, corecţia oliguriei şi hipovolemiei – prin administrare de lichide: 500 ml ser fiziologic timp de 20 min. Dacă diureza nu se restabileşte şi lipsesc simptomele de suprasolicitare a circuitului mic, se prelungeşte perfuzia cu soluţie HES 6% 500 ml cu viteza 10÷15 ml/oră. Volumul de perfuzie intravenoasă nu va depăşi 80 ml/oră/24h, deoarece excesul ei conduce la creşterea riscului de edem pulmonar şi cerebral.

La termenul sarcinii sub 34 săptămâni pentru profilaxia sindromului detresei respiratorii a nou-născutului se iniţiază administrarea de dexametazonă 6 mg intravenos cu interval de 12 ore. În studiul nostru am observat, că amânarea declanşării naşterii cu scopul maturizării plămânilor fetali la pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP creşte riscul complicaţiilor atât pentru mamă, cât şi pentru făt. Din aceste considerente, imediat după stabilizarea stării gravidei, se declanşază naşterea, dar nu mai tarziu de 24 ore de la stabilirea diagnosticului, indiferent de termenul de gestaţie. Metoda optimă pentru rezolvarea sarcinii la pacientele cu sindromul HELLP este operaţia cezariană. După evaluarea hemostazei cu cel puţin 6 ore până la puncţie au fost

evaluate riscurile pentru anestezie epidurală. Prezența echimozelor, peteșiilor, a sângerării din locul injecțiilor; numărul de trombocite sub $100\times10^3/mm^3$ a fost indicație pentru anestezie totală intravenoasă.

Pentru corecția factorilor de coagulare s-a administrat plasmă proaspăt congelată 10÷15 ml/kg preoperator și 20÷25 ml/kg intraoperator. Pentru corecția trombocitopeniei sub $50\times10^3/mm^3$ s-a perfuzat concentrat plachetar nu mai puțin de 9 doze.

În cazul patologiei infecțioase virale sau bacteriene, a stărilor de șoc hipovolemic, septic (pneumonii bacteriene, virale) se întreprind măsuri de micșorare a edemului pulmonar (utilizarea PEEP, saluretice, corticoizi); terapia chinetică și poziția semișezândă sub 30°; utilizarea pentoxifilinei, terapia antipiretică; spasmolitice, terapia cu antibiotice. Inițial, tratamentul vizează o serie de factori care, dacă nu sunt controlați, generează multiple complicații sau agravează prezentele coexistențe somatice: tratamentul complex al stărilor de șoc (tratament volemic, inotrop, vasopresor etc.); terapia antibacteriană; profilaxia infecțiilor nosocomiale; instalarea corectă a terapiei imunonutritive (aminoacizi, lipofundină etc.); profilaxia atelectaziilor pulmonare și a barotraumelor produse de ventilația mecanică; corectarea tulburărilor de coagulare (plasmă proaspăt congelată, heparinoterapia etc.); susținerea funcției imunitare prin diverse procedee de imunomodulație; tratamentul sedativ, analgezic și antipiretic; tratamentul proceselor inflamatorii și terapia anticitokinică (pentoxifilină, corticosteroizi); tratamentul eferent (plasmafereză, hemofiltrație, hemodializă); tratamentul cu antiproteaze (contrical).

Principiile terapiei intensive **în perioada postnatală** sunt identice cu cele expuse mai sus pentru gravidele din perioada prenatală cu axarea atenției la complicațiile sindromului HELLP. Complicațiile pulmonare necesită terapie respiratorie, ținând cont, în mare măsură, de gravitatea leziunii pulmonare acute: la apariția cianozei, respirației forțate (tahipnee, participarea mușchilor auxiliari în actul de respirație), consumului în exces de oxigen

($PaO_2 \geq 70$ mm Hg, $SaO_2 \geq 90\%$ la un $FiO_2 < 0,4$) şi perturbărilor în metabolismul gazos ($AaDO_2 > 159$ mm Hg la $FiO_2 = 1,0$ sau $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg la $FiO_2 = 0,21$, Qs/Qt = 7-10%), scăderea complianţei pulmonare (Clt) cu 5-15% pacienta se trece în regim de CPAP cu presiune pozitivă în căile aeriene de 4÷7 cm H_2O sau în regim de BiPAP (3 cm H_2O şi 6 cm H_2O). Dacă pe fundal de CPAP ≥ 7 cm H_2O sau BiPAP (≥ 4 cm H_2O şi 8 cm H_2O) se păstrează sau apar primar cianoza, lucru respirator crescut (tahipnee, participarea muşchilor auxiliari în actul de respiraţie), perturbări moderate în metabolismul gazos ($PaO_2 < 70$ mm Hg, $SaO_2 = 88$-92% la $FiO_2 = 0,4$), $AaDO_2 > 300$ mm Hg la $FiO_2 = 1,0$ sau $PaO_2/FiO_2 < 200$ mm Hg la $FiO_2 = 0,21$, Qs/Qt > 10%), scăderea complianţei pulmonare (Clt) cu 20-35% pe fundal de hemodinamică stabilă, pacienta se trece la ventilaţie mecanică, utilizând următoarele tehnici: CMV (CPPV, PC) sau PRVC (Vt = 8÷10 ml/kg, $FiO_2 = 0,6$, F = 80% din valoarea normală sau necesarul pentru menţinerea PaO_2 la nivelul 32÷35 mm Hg) şi un nivel PEEP de 4÷5 cm H_2O. Pacientele cu sindromul HELLP1 sau HELLP2 sunt în stare severă şi necesită întregul spectru de măsuri terapeutice şi reanimatologice cu evidenţierea terapiei respiratorii şi a măsurilor de minimizare a efectelor adverse ale hipoxemiei şi hipoxiei.

Terapia respiratorie. La pacientele cu sindromul HELLP cu prezenţa complicaţiilor respiratorii este argumentată aplicarea unei terapii respiratorii începută la momentul oportun, cu condiţia menţinerii regimului *„inofensiv"* al suportului ventilator mecanic, care solicită următoarele deziderate: presiunea de platou – < 35 mm H_2O; volumul respirator în limitele 6÷8 ml/kgcorp.; frecvenţa respiraţiei şi debitul respirator – la limitele minime pentru asigurarea $PaCO_2$ la nivelul 30÷40 mm Hg; viteza fluxului inspirator de platou – în limitele 30÷80 l/min.; curba fluxului inspirator – decelerativ; necesarul minim de FiO_2 pentru asigurarea oxigenării adecvate a sângelui arterial şi a ţesuturilor (sub 0,5-0,6); utilizarea unui nivel optim de PEEP; menţinerea auto-PEEP-ului la nivelul < 50% din valorile PEEP-ului; durata pauzei inspiratorii < 30% din timpul ciclului respirator; coraportul inspir/expir nu se

inversează mai mult de 1,5:1; sedarea bolnavului pentru a preveni *„lupta"* cu ventilatorul şi creşterea consumului de O_2. La necesitate se utilizează blocante neuromusculare.

Pentru menţinerea unui metabolism gazos adecvat, se utilizează mai multe tehnici de ventilaţie mecanică (CMV – ventilaţia mecanică controlată în volum; ACMV – ventilaţia asistată/controlată; IMV/SIMV – ventilaţia intermitent obligatorie/ventilaţia obligatorie sincronizată intermitent; IPPV – ventilaţia cu presiune intermitent pozitivă; CPPV – ventilaţia continuă cu presiune pozitivă; CPAP – ventilaţia cu presiune pozitivă continuă în căile aeriene; PSV – ventilaţia cu suport de presiune; PC-IRV – ventilaţia mecanică cu inversarea raportului I/E; PRVC – ventilaţia mecanică reglamentată în presiune şi controlată în volum). În formele cu evoluţie severă a ARDS se utilizează ventilaţia controlată în presiune (PCV) sau ventilaţia mecanică reglamentată în presiune şi controlată în volum (PRVC). Ventilaţia mecanică controlată în volum (VC) nu se utilizează în aceste cazuri.

La pacientele cu sindromul HELLP complicate cu SDRA, fazele II-III se vor optimiza parametrii PEEP şi Vt cu ajutorul curbei presiune/volum (Paw/Vt). La aceste bolnave, utilizarea presiunilor mari în căile aeriene şi scăderea lor brutală poate conduce la barotraume. Conform acestei metode, se găsesc valorile presionale ce corespund nivelului punctului de inflexiune inferior (PII) de pe curba presiune/volum la un PEEP = 0 cm H_2O. Presiunea la nivelul punctului de inflexiune inferior este considerată ca presiune critică de deschidere a unităţilor pulmonare colabate şi depinde de gradul leziunii pulmonare, care, de obicei, variază între $8 \div 13$ cm H_2O. Ulterior, se aplică PEEP-ul la valori de $2 \div 3$ cm peste punctul de inflexiune inferior al curbei Paw/Vt (*„best PEEP"*), fiind considerate clasic ca cel mai bun compromis. Apoi se selectează valorile optimale ale Vt prin creşterea sau scăderea treptată cu $20 \div 30$ ml. până la apariţia sau dispariţia *„arcului"* de pe curba Paw/Vt. Apariţia *„arcului"* pe curba Paw/Vt ne indică prezenţa unei hiperextensii pulmonare. După ajustarea PII, PEEP, Vt şi a unei oxigenări adecvate (SaO_2 > 95%,

PaO_2 > 80 mm Hg), fracţia de oxigen în aerul inspirat se scade până la valorile care asigură SaO_2 = 94-95%, PaO_2 > 70 mm Hg. În cazul când, utilizarea manevrelor menţionate mai sus nu a avut rezultatul scontat şi se menţine hipoxia (SaO_2 < 90%, PaO_2 < 60 mm Hg), atunci FiO_2 se creşte până la 70-100% pe fundalul de suport hemodinamic medicamentos. Suspendarea suportului ventilator.

La scăderea presiunii de vârf < 14÷18 cm H_2O, MAP < 6÷8 cm H_2O, PEEP < 4÷5 cm H_2O, îmbunătăţirea metabolismului gazos (PaO_2 > 70 mm Hg, SaO_2 > 95% la FiO_2 < 0,4), ameliorarea mecanicii pulmonare (Clt > 0,8÷1,0 ml/cmH_2O/kg) şi normalizarea tabloului radiologic, se suspendează suportul ventilator după protocoalele IMV/SIMV, SIMV+PSV şi trecerea la CPAP cu presiunea în căile aeriene 4÷5 cm H_2O, iar la o presiune < 3 cm H_2O şi stabilizarea stării generale, pacienta se extubează.

Suportul hemodinamic şi terapia infuzională. Pentru pacientele cu sindronul HELLP **în perioada postnatală** este caracteristică o stare de hipertensiune arterială severă, uneori greu de controlat. În scopul corijării hipertensiunii arteriale se vor administra preparatele blocante ale canalelor de calciu (soluţie Verapamil 0,25% – 1,6 mg/h), care pe lângă proprietăţi antihipertensive reglează starea metabolismului SNC. Microangiopatia diseminată în sindromul HELLP şi particularităţile induse de sarcină dictează un aport fluidic restrictiv, în volum de 80 ml/h, dar cu menţinerea PVC = 8÷12 mm Hg, presiunii arteriale medii > 60 mm Hg, a debitului urinar > 0,5 ml/kg/h, fără creşterea produşilor de retenţie azotată, hematocritul – 30%.

Dezordinile calitative şi cantitative în statutul hematologic şi hemostatic constatate la pacientele cu sindromul HELLP solicită efectuarea unui spectru larg de măsuri curative de îngrijire a patului vascular, reologiei sângelui circulant şi profilaxiei eventualelor complicaţii trombohemoragice. Diminuarea numărului de hematii şi a hemoglobinei pe fundalul măririi VSH şi a dereglărilor microcirculaţiei la pacientele cu sindromul HELLP argumentează o stare de amplificare a procesului de agregare

intravasculară. Perturbările sus-numite solicită administrarea remediilor reovazante şi a spasmoliticelor. Noi am administrat cu succes soluţiile HES 6% sau 10% cu viteza de 10÷15 ml/h.

Pentru terapia anticitokinică se administrează Pentoxifilina 100÷200 mg în perfuzie intravenoasă timp de 90-180 min. Ea potenţează efectul antiinflamator al prostaciclinelor şi prostaglandinelor clasei E. Graţie acestui mecanism, pentoxifilina inhibă formarea radicalilor liberi, agregarea trombocitară şi scade concentraţia plasmatică TNF (engl.: *tumor necrosis factor)* şi a IL-6.

În capitolele precedente am determinat că la pacientele din studiu, perioada postnatală se caracterizează prin starea de poliurie şi carenţa ionilor de kaliu. În scopul suplinirii insuficienţei ionilor de potasiu, se administrează soluţie de clorură de kaliu 4% în perfuzie intravenoasă.

La pacientele cu sindromul HELLP s-a înregistrat anemie şi hipohemoglobinemie sub valoarea de 80 g/l. Pentru corecţia **sindromului anemic** grav, de lungă durată, care agravează hipoxia ţesuturilor, provocând dezechilibre acido-bazice severe, s-a administrat concentrat eritrocitar deplasmatizat. S-a preferat administrarea eritrocitelor spălate deplasmatizate, concentratul eritrocitar adminisrându-se doar în regim de urgenţă (şoc hemoragic, hemoragii grave). La bolnavele cu sindromul HELLP pe fundalul SIRS, MODS, comelor sunt mai multe cauze care induc depresia hematopoiezei (inhibarea producţiei renale a eritropoetinei, lezarea tonică a eritrocitelor etc.), ceea ce argumentează administrarea tratamentului de substituţie cu eritrocite, iar terapia de stimulare a eritropoezei poate fi începută doar la eşirea pacientei din stare critică (în faza anabolică a stresului).

Anomaliile trombocitare, depistate la pacientele cu sindromul HELLP1, au necesitat tratamentul de restituire a deficitului de plachete, care pe fundalul CID-ului decompensat, a necesitat administrarea concentratului de trombocite, cel puţin 9 doze, pentru prevenirea eventualelor hemoragii. Dezintoxicarea organismului prin utilizarea tratamentului infuzional şi a diurezei

forțate, odată cu instalarea eficientă a tratamentului antihipoxic, înlătură cauza de depresie a trombogenezei.

Deviațiile valorilor timpului de coagulare atât spre diminuare (hipercoagulare) – 58,14±7,46% prenatal și 41,86±7,52% postnatal, cât și spre prelungire (hipocoagulare) – 48,08±6,93% postnatal, ne demonstrează prezența unei activități excesive a procesului de activare a protrombinazelor cu subcompensarea mecanismelor coagulolitice la pacientele cu sindromul HELLP. Procesul activării protrombinazelor este declanșat atât de factorii activatori ai căii intrinseci (F.XII Hageman activat de spasm vascular durabil), cât și de factorii de inițiere a mecanismului extrinsec (factorul tisular, tromboplastina tisulară).

Administrarea medicației pentru profilaxia complicațiilor tromboembolice și corecția perturbărilor hemostatice, deja prezente la aceste paciente, poate fi inițiată cu heparină nefracționată. Datorită activității ei antitrombinice sporite va avea un efect anticoagulant și va facilita diminuarea procesului de dezvoltare a infiltratelor pulmonare.

Declanșarea mecanismelor de activare a protrombinazelor atât pe cale intrinsecă, cât și extrinsecă argumentează administrarea spasmoliticelor care au efect dublu: îngrijesc microcirculația și contracarează activarea F.XII și a tratamentului infuzional cu scopul diluării concentrației tromboplastinei tisulare și a factorului tisular. Totodată, tratamentul cu fluide reologice (HES) are un efect antihipoxant, ameliorând metabolismul tisular.

Tratamentul anticoagulant va fi inițiat cu heparinele cu moleculă mică, care dețin o activitate anti Xa puternică, contracarând procesul de formare excesivă a trombinei, sunt indicate dat fiind faptul că F.X este în continuare activat. La pacientele cu sindromul HELLP cu timpul de coagulare > 12 min., indexul protrobinic < 70 sec., testele cu etanol și protamină sulfat pronunțat pozitive, heparinele cu moleculă mică nu le-am administrat, substituindu-le cu heparină nefracționată 25÷30 UA/kgcorp. Aceste paciente au indicații absolute pentru administrarea tratamentului transfuzional cu plasmă proaspăt congelată perfuzată în bolus în doză de 10÷15 ml/kg. Algoritmul

de profilaxie a accidentelor tromboembolice este redat în Tabelul 5.1.

În cazul instalării unei stări de hipercoagulare la pacientele cu sindromul HELLP se indică anticoagulante. Doza de heparină se ajustează individual conform administrării în bolus la fiecare 20-30 min. (35÷40 UA/kg → 20÷25 UA/kg) până la normalizarea sau prelungirea cu 1,5-2 ori (faţă de indicii precedenţi) ai timpului de coagulare Lee-White, timpului de trombină parţial activat, timpului activat de coagulare sau scăderea complecşilor solubili de fibrin-monomeri, ulterior se trece la titrarea intravenoasă în doză de 4÷6 UA/kg/h. Controlul se face la fiecare 4-6 ore de infuzie cu ajutorul determinării timpului activat de coagulare. La prelungirea acestui timp de două ori (150±10 sec.) doza de heparină se scade cu 1-2-3 UA/kg/h. În cazul deficitului de AT-III (< 80%), paralel se administrează şi plasmă proaspăt congelată în doză de 5÷10 ml/kg fără care heparinoterapia este neefectivă.

Tabelul 5.1. *Profilaxia complicaţiilor tromboembolice la pacientele cu hipercoagulare*

Medicaţia		**Ziua după rezolvarea sarcinii**						
		1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**... 15**
Antiagregante	Curantil	−	−	−	+	+	+	±
	Trental	+	+	+	+	+	+	±
Cu moleculă mică (enoxaparină 0,2 ml, nadroparin calcium 0,3 ml, dalteparin sodium 0,3 ml) subcutanat		+	+	+	−	+	+	+
Spasmolitice (soluţie papaverină 2,0 ml) intramuscular		+	+	+	−	+	+	+
Infuzii reologice (HES 6%, 10%)		−	+	+	−	±	±	±
Cristaloide		−	+	+	+	−	±	±
Plasmă proaspăt congelată 25÷35 ml/kg/24h		−	+	±	±	−	−	−
Masă trombocitară (4-5 doze)		+ Trombocitopenia ($<50\times10^3/mm^3$)						
Crioprecipitat 30÷40 U/kg		−	±	±	−	−	−	−

La stabilizarea stării pacientului şi a testelor cronometrice se trece la administrarea subcutanată a heparinei. Problema majoră o constituie, însă, instalarea sindromului de hipocoagulare întâlnit frecvent la pacientele cu sindromul HELLP. Pentru restabilirea deficitului de factori în sistemul de hemostază se administrează plasmă proaspăt congelată în volum de 25÷35 ml/kg/24h în corelare cu crioprecipitat 30-40 doze/24h. Trombocitopenia ($< 50\times10^3/mm^3$) se corectează prin administrarea a 4-5 doze de masă trombocitară.

Suportul nutriţional. La pacientele cu sindromul HELLP s-au aplicat principiile nutriţiei artificiale ale pacientului critic cu respectarea următoarelor principii: nutriţie enterală precoce, cu un aport caloric adecvat; evitarea aportului caloric exagerat, peste 25 kcal/kgcorp./zi la pacientul critic; evitarea unui aport excesiv de carbohidraţi, care pot determina creşterea coeficientului respirator şi a efortului ventilator; control strict al glicemiei. Deoarece 50% din pacientele cu sindromul HELLP au manifestat dereglări ale aparatului respirator, metabolismul glucidic în disfuncţia respiratorie necesită privire prin prisma coeficientului respirator.

Eliberarea excesivă de dioxid de carbon provoacă creşterea travaliului respirator. Aportul mare de glucide a necesitat un aport adecvat de tiamină: 2 ml 2,5% sau 1 ml 5% soluţie de clorură de tiamină, sau 2 ml 3%, sau 1 ml 6% soluţie de tiamină bromid o dată în zi. Lipsa ei permite instalarea sindromului de oboseală musculară [8,16,18,24]. Metabolismul lipidelor la pacientele cu sindromul HELLP cu detresă respiratorie este foarte activ cu un aport mare de energie. Doar cu aport adecvat de lipide poate fi ameliorat bilanţul azotat. Lipsa aportului de acizi graşi conduce la diminuarea producţiei de surfactant şi la alterarea funcţiei pneumocitelor. Catabolismul proteic crescut provoacă atrofiea musculaturii striate cu consecinţe directe asupra performanţei sistemului respirator. La bolnavele protezate respirator este necesară includerea alimentaţiei enterale prin sonda nazo-gastrală.

La **şedinţele de plasmafereză** (ultrafiltraţie) cu înlocuirea plasmei exfuzate a pacientei pe plasma de la donator creşte

eficacitatea tratamentului pacientelor cu înlăturarea prostaglandinelor circulante şi a complecşilor autoimuni.



Fig. 5.3. *Cura de plasmafereză la o pacientă cu sindromul HELLP*

Noi am efectuat şedinţe de plasmafereză la 4 paciente după 48 ore de la naştere. La o şedinţă se exfuzează 300÷500 ml sânge, care este trecut prin centrifugă pentru a separa plasma de la elementele celulare sangvine. Ultimile se reîntorc în circuitul pacientei, iar plasma proprie este substituită prin crioplasma de la donator şi soluţie de albumină de 10-20%. Iar, în scopul corecţiei hipocalcemiei rezultante plasmaferezei (în urma legării ionilor de calciu cu soluţia de citrat), am administrat calciu gluconat 10% intravenos.

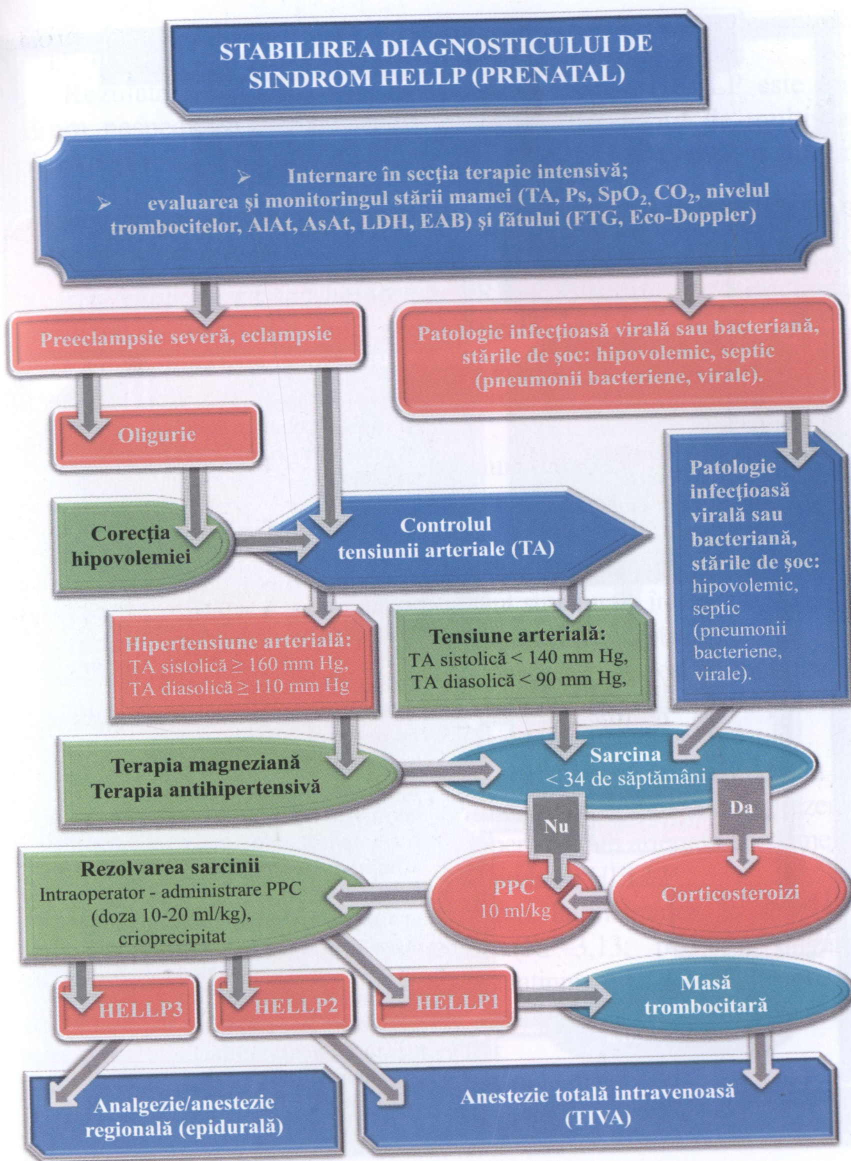


Fig. 5.4. *Algoritmul tratamentului multimodal intensiv al sindromului HELLP în perioada prenatală*

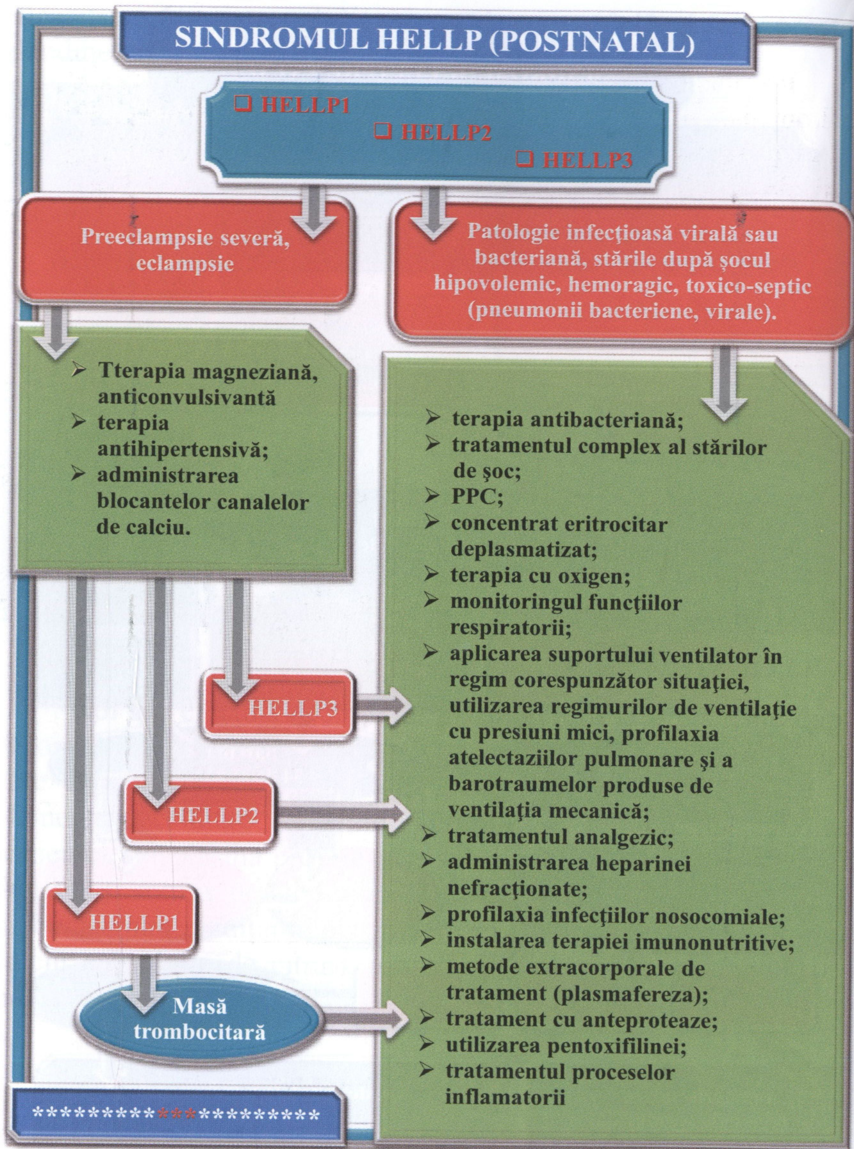


Fig. 5.5. *Algoritmul tratamentului multimodal intensiv al sindromului HELLP în perioada postnatală*

CONCLUZII

1. Rezulatatele studiului au arătat că sindromul HELLP este un sindrom nespecific, cu caracter clinic polimorf, însoţit de multiple disfuncţii şi insuficienţe de organe şi sisteme, cu o frecvenţă în studiu de 0,23±0,08%. În declanşarea sindromului HELLP sunt factori de risc obstetricali (primiparitatea, hipertensiunea indusă de sarcină, preeclampsia severă, eclampsia, boala avortivă (RP=5,4), hemoragiile în naştere asociate cu şoc hemoragic (RP=2,3) şi somatic (asocierea sarcinii cu o patologie infecţioasă virală sau bacteriană (IRVA (RP=2,3), pielonefrita acută (RP=5,1), pneumonia (RP=6,1)), boala ulceroasă (RP=2,9), consecinţele traumatismului craniocerebral (RP=2,4), boala varicoasă (RP=2,9).
2. Stabilirea precoce a diagnosticului, cunoaşterea criteriilor de diagnostic diferenţial, determinarea criteriilor clinice de bază ale sindromului HELLP şi rezolvarea sarcinii, sunt factorii-cheie în succesul terapiei intensive şi în prevenirea apariţiei compicaţiilor grave. În literatura de specialitate criteriile terapiei intensive sunt structurate în diverse variante şi la moment nu există o strategie şi o tactică unanim acceptată.
3. Sindromul HELLP este un sindrom nespecific şi, deşi, în majoritatea cazurilor, este consecinţă a preeclampsiei severe, el se poate întâlni şi în alte stări patologice în obstetrică (hemoragii masive sau infecţii grave).
4. Datele studiului nostru au depistat, că durerile epigastrale sau în hipocondrul drept însoţite de greţuri şi vome vor atenţiona despre prezenţa sindromului HELLP la gravide, iar lipsa hipertensiunii arteriale, a edemelor şi a proteinuriei nu exclude diagnosticul de sindrom HELLP.
5. A fost constatat că: vome şi greţuri la internarea în straţionar (RP=8,15; $p<0,001$), hiperbilirubinemia (RP=3,13; $p<0,05$), oliguria (RP=4,52; $p=0,001$), hiperuremia şi hipercreatininemia (RP=4,17; $p<0.05$) sunt factori de predicţie în declanşarea multiplelor complicaţii grave ale sindromului HELLP.
6. Tabloul de laborator al celulelor circulante ale sângelui s-a caracterizat prin prezenţa sindromului anemic pronunţat şi a statutului imun compromis.
7. Datele cerecetărilor au arătat că pe parcursul perioadei de lăuzie precoce (primele 48 de ore) are loc agravarea manifestărilor clinice (creşterea relevantă a numărului pacientelor cu scorul APACHE II > 24 de puncte), dar pe parcursul perioadei următoare (48-72 de ore) se manifestă o

tendință spre ameliorarea stării pacientelor: semnificativ scade incidența hipertensiunii arteriale, insuficiența respiratorie, se restabilește funcția hepatică și renală.

8. Gradul de severitate a sindromului HELLP este dependent de perioada perinatală: sindromul HELLP1 are o incidență de 1,3 ori mai mare în perioada de lăuzie precoce, decât **în perioada prenatală**.

9. Rezultatele cercetării demonstrează, că devierile metabolismului acido-bazic sunt prezente la toate pacientele incluse în studiu și poartă un caracter polimorf, total dependente de gradul de severitate și complicațiile sindromului HELLP. În formele ușoare ale sindromului HELLP prevalează alcaloza respiratorie și acidoza metabolică, iar în cele severe – dereglările mixte, manifestate prin acidoză metabolică cu alcaloză respiratorie, alcaloză metabolică cu acidoză respiratorie și acidoză metabolică cu acidoză respiratorie.

10. Dereglările hidro-electrolitice în cadrul sindromului HELLP, depistate în cercetare, sunt generate de complicațiile acestui sindrom, se manifestă prin semne clinice de hipovolemie, hipocalcemie, hiponatriemie, hipokaliemie, hipocloremie și sunt însoțite de efecte cardiovasculare, respiratorii, metabolice, dezechilibre acido-bazice.

11. Pentru pacientele cu sindromul HELLP este caracteristică starea de hipocapnie moderată, care odată cu agravarea stării generale trece în hipocapnie severă, contribuind astfel la vasospasm cerebral cu dezvoltarea complicațiilor neurologice.

12. Prezența semnului de manjetă pozitiv la 69,09% dintre bolnavele din studiu argumentează prezența microangiopatiei diseminate la pacientele cu sindromul HELLP.

13. Conform datelor noastre, la toate pacientele diagnosticate cu sindromul HELLP sunt prezente perturbări hemostatice, care se manifestă prin afectarea mecanismelor procoagulante și antitrombotice: inițial la toate pacientele se decompensează mecanismul tromboparietal, ulterior se dezvoltă perturbări severe ale mecanismului plasmatic cu evoluție severă cu declanșarea sindromul CID.

14. Sistemul de hemostază se decompensează catastrofal în urma nașterii cu apariția a multiple dezordini hemostatice cantitative și calitative.

15. Sindromul CID s-a înregistrat de 4,9 ori mai frecvent **în perioada postnatală**, și de 1,2 ori mai des la lăuzele cu HELLP1.

16. La originea sindromului disfuncţiei multiple de organe şi celorlalte complicaţii severe stau dezoxia tisulară şi detresa microcirculaţiei, provocate de microangiopatia diseminată. Frecvenţa complicaţiilor este mai înaltă **în perioada postnatală precoce**, fiind direct proporţională cu gradul de severitate a sindromului HELLP.

17. Particularităţile fiziologice induse de sarcină şi microangiopatia diseminată trombotică au provocat multiple complicaţii: pulmonare, neurologice, hemostatice, cardiovasculare, infecţioase şi feto-placentare ale sindromului HELLP, care sunt urgenţe majore şi necesită tratament neîntârziat.

18. Complicaţiile neurologice se manifestă prin prezenţa sindroamelor neuroreanimatologice (sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă, edem cerebral, accidente cerebrale ischemice sau hemoragice, eminenţă de infarct pontin, sindrom de angajare a trunchiului) sau oculare (dezlipire de retină sau cecitate).

19. Datele examenului oftalmoscopic corelează cu sindroamele cerebrale prezente şi pot constitui elemente importante în determinarea gradului de afectare a sistemului nervos central.

20. Multitudinea complicaţiilor pulmonare (ALI/ARDS, tromboze şi atelectazii pulmonare, pleurizie) şi gravitatea lor sunt direct proporţionale cu gradul de severitate al sindromului HELLP.

21. Dereglările de coagulare din cadrul sindromului HELLP pot conduce la declanşarea complicaţiilor hemostatice (trombohemoragice, tomboze, hemoragii masive sau sufuziuni sangvinolente la nivelul diferitor organe – creier, stomac, uter, din plaga operatorie etc.), sindromul CID.

22. Sindromul HELLP se caracterizează prin depresia statutului imun şi predispoziţia pentru dezvoltarea complicaţiilor infecţioase.

RECOMANDĂRI PRACTICE

- ✓ În stabilirea oportună a diagnosticului sindromului HELLP este esenţială evaluarea factorilor de risc, elucidarea semnelor clinice (greţuri, vome, dureri în epigastru sau hipocondrul drept) şi determinarea criteriilor clasice de laborator (trombocitopenie, hemoliză şi hipertransaminazemie).
- ✓ Se recomandă de inclus controlul numărului de trombocite în programul de examinare a gravidelor, începând cu trimestrul doi al sarcinii.
- ✓ Pacientele cu oligurie şi hipercreatininemie trebuie privite ca grupă de risc major în dezvoltarea complicaţiilor sindromului HELLP (ALI/ARDS, cardiomiopatie disgravidică, hemoragii masive cu şoc hemoragic, eclampsie, complicaţii septice grave).
- ✓ Pentru corijarea dereglărilor metabolismului cerebral, cauzate de hipocapnia severă, se vor administra blocante ale canalelor de calciu.
- ✓ În condiţiile afectării mecanismului tromboparietal şi decompensării sistemului plasmatic (sindromul CID) pentru suplinirea factorilor plasmatici de coagulare (hipofibrinogenemie, hipoantitrombinemie etc.) se va utiliza PPC şi crioprecipitat. Deficitul marcat de plachete (trombocitopenie $< 50 \times 10^3/mm^3$) necesită substituţie cu concentrat trombocitar.
- ✓ Frecvenţa înaltă a ALI/ARDS de origine secundară argumentează utilizarea heparinei nefracţionate (cu efect major anti IIa) în profilaxia şi lichidarea infiltratelor pulmonare. Recrutarea alveolelor cu utilizarea regimurilor de ventilaţie cu presiuni crescute în contur necesită prudenţă deosebită, deoarece există risc major de baro-, volumo-, biotraumă.
- ✓ Sindromul anemic prezent la toate pacientele cu sindromul HELLP, diminuarea secreţiei de eritropoietină şi micşorarea sensibilităţii precursorilor eritrocitelor argumentează administrarea concentratului eritrocitar deplasmatizat, urmat de administrarea de eritropoetină.
- ✓ La pacientele cu sindromul HELLP, deficitul imun argumentează utilizarea terapiei antimicrobiene şi iniţierea precoce a terapiei nutrtive enterale (profilaxia translocării infecţiei intestinale).

BIBLIOGRAFIE

1. Abramovici D., Friedman S.A., Mercer B.M. et al. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: Does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1999, vol. 180(1), p. 221-225.
2. Al Doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului. Republica Moldova. Obiectivul 5: Îmbunătățirea sănătății materne. Chişinău, 2010, 120 p., p. 65-74.
3. Alsulyman O.M., Castro M.A., Zuckerman E. et al. Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. In: Obstetrics & Gynecology, 1996, vol. 88(4, part 2), p. 644-646.
4. Araujo A.C., Leao M.D., Nobrega M.H. et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2006, vol. 195(1), p. 129-133.
5. Arias F., Mancilla-Jimenez R. Hepatic Fibrinogen Depozits in Pre-Eclampsia. Immunofluorescent Evidence. In: N. Engl. J. Med., 1976, vol. 295(11), p. 578-582.
6. Asherson R.A., Galarza-Maldonado C., Sanin-Blair J. The HELLP syndrome, antiphospholipid antibodies, and sindromes. In: Clinical Rheumatology, 2008, vol. 27(1), p. 1-4.
7. Audibert F., Friedman S.A., Frangieh A.Y., Sibai B.M. Clinical utility of strict diagnostic criteria for HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets). In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, vol. 175(2), p. 460-464.
8. Badr K.F. Novel mediators of sepsis-associated renal failure. In: Seminars in Nephrol., 1994, vol. 14(1), p. 3-7.
9. Barton J.R., Hiett A.K., O'Connor W.N. et al. Endomyocardial ultrastructural finding in preeclampsia. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1991, vol. 165(2), p. 389-391.
10. Barton J.R., Sibai B.M. Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. In: Gastroenterology Clinics of North America, 1992, vol. 21(4), p. 937-950.
11. Bartynski W.S. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. In: American Journal of Neuroradiology, 2008; vol. 29(6), p. 1043-1049.

12. Beilin Y., Zahn J., Comerford M. Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69.000 and 98.000 mm^{-3}. In: Anesth. Analg., 1997, vol. 85(2), p. 385-388.
13. Bernuau J. Complications hepatiques de la grossesse. In: Rev. Prat., 2003, vol. 53(17), p. 1889-1893.
14. Beucher G., Simonet T., Dreyfus M. Prise en charge du HELLP syndrome. (engl.: *Management of HELLP syndrome.*) In: Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2008, vol. 36(12), p. 1175-1190.
15. Botnaru V. Bolile aparatului respirator. Chişinău, 2001, 637 p.
16. Buşilă V.T., Dragomirescu M. Tulburări metabolice în patologia infecţioasă. Timişoara: Facla, 1973, 366 p.
17. Busse R., Lückhoff A., Bassenge E. Endothelium-derived relaxant factor inhibits platelet activation. In: Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1987, vol. 336(5), p. 566-571.
18. Catanzarite V.A. et al. Severe preeclampsia with fulminant and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels: high risk of maternal death. In: Am. J. Perinatol., 1995, vol. 12(5), p. 310-313.
19. Cerneţchi O., Cojocaru V., Coşpormac V. Stările de urgenţă în cadrul sindromului HELLP. În: Materialele Conferinţei a IV-a de medicină perinatală cu participare internaţională, Buletin de Perinatologie. Chişinău, 2011, vol. 3(51) – 4(52), p. 88-94.
20. Chandran R., Serra-Serra V., Redman C.W. Spontaneous resolution of pre-eclampsia-related thrombocytopenia. In: BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1992, vol. 99(11), p. 887-890.
21. Cojocaru V. şi al. Sindromul HELLP (Diagnosticul diferenţial). În: Materialele Congresului al V-lea de obstetrică şi ginecologie. Chişinău, 2010, p. 83-87.
22. Cojocaru V. Sindromul HELLP. În: SARRM, CEEA, Anestezia în obstetrică şi pediatrie, reacţii adverse, cursul IV, Chişinău: 2009, p. 70-72.
23. Cojocaru V., Cerneţchi O., Coşpormac V. şi al. Complicaţiile hemostatice ale sindromului HELLP. În: Anale Ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu". Ediţia a XII-a, vol. 4, Chişinău, 2011, p. 103-108.
24. Cojocaru V., Cojocaru D., Coşpormac V. şi al. Complicaţiile Sindromului HELLP. În: Materialele Congresului al 37-lea al Societăţii

Române de Anestezie şi Terapie Intensivă, Congresului al 5-lea Româno-Francez de Anestezie şi Terapie Intensivă, Simpozionului al 3-lea Româno-Israelian de Actualităţi în Anestezie şi Terapie Intensivă, Congresului al 10-lea al Asistenţilor de Anestezie şi Terapie Intensivă, Congresului al 9-lea al Societăţii Române de Sepsis, România, Sinaia, 11-15 Mai 2011, p. 74; (de asemenea, publicat în: Jurnalul Român de Anestezie şi Terapie Intensivă. 2011, vol. 18, supl. 1, p. 29).
25. Cojocaru V., Hotineanu V., Pîrgari B. Leziunile pulmonare acute în stări inflamatorii severe. În: Culegerile de lucrări ale Primului Congres Internaţional al Societăţii Anesteziologie Reanimatologie din Republica Moldova. Chişinău, 2007, p. 41-47.
26. Cojocaru V., Sofroni D., Tica A., Sofroni S. Conduita perioperatorie în condiţiile riscului chirurgical-anestezic avansat. Chişinău: Bons Offices, 2003, 252 p.
27. Cojocaru V., Cerneţchi O., Coşpormac V. Sindromul HELLP. În: Buletin de Perinatologie, 2012, vol. 1(53), p. 66-70.
28. Constandache F., Bandrabur D. Anestezia la gravide cu afecţiuni rare. În: Actualităţi în anestezie, terapie intensivă şi medicină de urgenţă. Timişoara: Editura Mirton, 2006, 294 p., p. 212-218.
29. Copotoiu S.-M., Azamfirei L. (eds.). În: Actualităţi în anestezie şi terapie intensivă. Târgu Mureş: University Press, 2006, p. 167-193.
30. Coşpormac V. Caracteristica clinică a sindromului HELLP la paciente în perioada perinatală. În: Sănătate Publică, Economie şi Management în Medicină. Chişinău, 2011, vol. 3(38), p. 69-73.
31. Coşpormac V. Complicaţiile pulmonare ale sindromului HELLP. În: Anale Ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu". Ediţia a XII-a, vol. 4, Chişinău, 2011, p. 113-117.
32. Coşpormac V., Cojocaru V., Cerneţchi O. Manifestările clinice şi complicaţiile neurologice ale sindromului HELLP. În: Anale Ştiinţifice ale USMF „Nicolae Testemiţanu". Ediţia a XII-a, vol. 4, Chişinău, 2011, p. 108-113.
33. Cunningham F.G., Lowe T., Guss S., Mason R. Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. Preliminary observations with scanning electron microscopy. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1985, vol. 153(4), p. 358-363.
34. Curtin W.M., Weinstein L. A review of HELLP syndrome. In: J. Perinatol., 1999, vol. 19(2), p. 138-143.

35. Debette M., Samuel D., Ichai P. et al. Accouchement compliqué de HELLP syndrome sans facteur prédictif de survenue. In: Gastroenterol. Clin. Biol., 1999, vol. 23(2), p. 264-267.
36. Douglas K.A., Redman C.W. Eclampsia in the United Kingdom. In: Br. Med. J., 1994, vol. 309(6966), p. 1395-1400.
37. Drakeley A.J., Le Roux P.A., Anthony J., Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2002, vol. 186(2), p. 253-256.
38. Dreyfus M., Tissier I., Baldauf J.-J., Ritter J. HELLP syndrome Revue et mise à jour. In: J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris), 1997, vol. 26(1), p. 9-15.
39. Dürig P., Ferrier C., Schneider H. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Ther. Umsch., 1999, vol. 56(10), p. 561-571.
40. Edelson R.N., Chernik N.L., Posner J.B. Spinal subdural hematomas complicating lumbar puncture. Occurrence in thrombocytopenic patients. In: Arch. Neurol., 1974, vol. 31(2), p. 134-137.
41. Esan K., Moneim T., Page I.J. Postpartum HELLP syndrome after a normotensive pregnancy. In: Br. J. Gen. Pract., 1997, vol. 47(420), p. 441-442.
42. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG), the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), and the German Society for Gender Medicine (DGesGM). In: European Heart Journal, 2011, vol. 32, p. 3147-3197. (doi:10.1093/eurheartj/her218).
43. Geary M. The HELLP syndrome. In: BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1997, vol. 104(8), p. 887-891.
44. Georgescu-Brăila M., Berceanu S. În: Obstetrica, vol. II, Partea I. Craiova, Editura AIUS, 1997, 414 p.
45. Gleeson R., Farrell J., Doyle M., Walshe J.J. HELLP syndrome: a condition of varied presentation. In: Ir. J. Med. Sci., 1996, vol. 165(4), p. 265-267.
46. Goodlin R.C. Severe pre-eclampsia: another great imitator. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, vol. 125(6), p. 747-753.

47. Goodlin R.C., Cotton D.B., Haesslein H.C. Severe edema-proteinuria-hypertension gestosis. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1978, vol. 132(6), p. 595-598.
48. Greenstein D., Henderson J.M., Boyer T.D. Hemoragia hepatică: episoade recurente în timpul sarcinii complicate de preeclampsie. În: Gastroenterology, 1994, vol. 106(6), p. 1668-1671.
49. Grzesiuk A.K., Melo R., Carvalho A.R. HELLP syndrome, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and eclampsia. In: Arq. Neuro-Psiquiatr., 2009, vol. 67(4), p. 1103-1105.
50. Haddad B., Barton J.R., Livingston J.C. et al. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2000, vol. 183(2), p. 444-448.
51. Hărăbor A.-M., Hărăbor V. Managementul terapeutic în hemoragiile din lehuzia imediată. În: Practica Medicală, 2010, vol. V, vol. 4(20), p. 281-285.
52. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. In: BMC Pregnancy and Childbirth, 2009, vol. 9, art. No. 8 (15 p.).
53. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. In: Hepatology, 2008, vol. 47(3), p. 1067-1076.
54. Heneghan M.A., Norris S.M., O'Grady J.G., Harrison P.M., McFarlane I.G. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. În: Gut, 2001, vol. 48(1), p. 97-102.
55. Hinchey J., Chaves C., Appignani B. et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. In: N. Engl. J. Med., 1996, vol. 334(8), p. 494-500.
56. Hoffbrand A.V., Moss P.A.H., Pettit J.E., Essential Haematology, 5-th ed., Malden, Mass.: Blackwell Pub., 2006, 380 p.
57. Hunter S.K., Martin M., Benda J.A., Zlatnik F.J. Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. In: Obstetrics & Gynecology, 1995, vol. 85(5, part 2), p. 819-822.
58. Hupuczi P., Nagy B., Sziller I. et al. Characteristic Laboratory Changes in Pregnancies Complicated by HELLP Syndrome. În: Hypertension in pregnancy, 2007, vol. 26(4), p. 389-341.

59. Ibdah J.A., Yang Z., Bennett M.J. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. In: Mol. Genet. Metab., 2000, vol. 71(1-2), p. 182-189.
60. Ilbery M., Jones A.R., Sampson J. Lupus Anticoagulant and HELLP Syndrome Complicated by Placental Abruption, Hepatic, Dermal and Adrenal Infarction. In: Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol., 1995, vol. 35(2), p. 215-217.
61. Isler C.M., Barrilleaux P.S., Magann E.F. et al. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2001, vol. 184(7), p. 1332-1337.; discussion: p. 1337-1339.
62. Jacquemyn Y., Jochems L., Duiker E. et al. Funcţia renală la distanţă după sindromul HELLP. În: Gynecol. Obstet. Invest., 2004, vol. 57(2), p. 117-120.
63. Joshi D., James A., Quaglia A. et al. Liver disease in pregnancy. In: Lancet, 2010, vol. 375(9714), p. 594-605.
64. Karumanchi S.A., Maynard S.E., Stillmann I.E. et al. Preeclampsia: A renal perspective. In: Kidney International, 2005, vol. 67(6), p. 2101-2113.
65. Killam A.P., Dillard S.H., Patton R.C., Pederson P.R. Pregnancy-induced hypertension complicated by acute liver disease and disseminated intravascular coagulation. Five case reports. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1975, vol. 123(8), p. 823-828.
66. Kilpatrick D.C., Maclean C., Liston W.A., Johnstone F.D. Anti-phospholipid antibody syndrome and pre-eclampsia. In: Lancet, 1989, vol. 334(8669), p. 987-988.
67. Kirkpatrick C.A. The HELLP Syndrome. In: Acta Clinica Belgica, 2010, vol. 65(2), p. 91-97.
68. Kirschbaum T.H. Year Book of Obstetrics and Gynecology. Chicago, 1987, p. 59.
69. Kitzmiller J.L., Lang J.E., Yelenosky P.F., Lucas W.E. Hematologic assays in pre-eclampsia. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1974, vol. 118(3), p. 362-367.
70. Knaus W.A., Drapper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: A severity of disease classification system. In: Crit. Care Med., 1985, vol. 13(10), p. 818-829.

71. Krueger K.J., Hoffman B.J., Lee W.M. Infarctul hepatic asociat cu eclampsia. În: Am. J. Gastroenterol., 1990, vol. 85(5), p. 588-592.
72. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. In: World J. Gastroenterol. 2009, vol. 15(8), p. 897-906.
73. Levine R.J. Lam C., Qian C. et al. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. In: N. Engl. J. Med., 2006, vol. 355(10), p. 992-1005.
74. Mabie M.C., Sibai B.M. Transient diabetes insipidus in a patient with preeclampsia and HELLP syndrome. In: Clinical Decisions in Obstetrics and Gynecology, Cefalo R.C. (ed.), Rockville: Aspen, 1990, p. 136-138.
75. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy. In: Postgrad. Med. J., 2010, vol. 86(1013), p. 160-164.
76. Magann E.F., Martin J.N. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. In: Clin. Obstet. Gynecol. 1999, vol. 42(3), p. 532-550.
77. Batagol R. Dangers of tetracyclines in pregnancy. In: Med. J. Aust. 1980, vol. 2(10), p. 578.
78. Marin J.A. Preeclampsia-predicție și mecanisme. În: Gineco.ro, 2006, vol. 5, p. 7.
79. Lindheimer M.D., Umans J.G. Explaining and Predicting Preeclampsia. In: N. Engl. J. Med., 2006, vol. 355(10), p. 1056-1058.
80. Martin J.N., Thigpen B.D., Rose C.H. et al. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2003, vol. 189(3), p. 830-834.
81. Martin J.N., Files J.C., Blake P.G. et al. Plasma exchange for preeclampsia I. Postpartum use persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, vol. 162(1), p. 126-137.
82. Martin J.N., Blake P.G., Lowry S.L. et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? In: Obstetrics & Gynecology, 1990, vol. 76(5, part 1), p. 737-741.
83. Martin J.N., Rinehart B.K., May W.L. et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1999, vol. 180(6), p. 1373-1384.

84. Martin J.N., Bailey A.P., Rehberg J.F. et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura in 166 pregnancies: 1955-2006. (Presented at the 74th Annual Meeting of the Central Association of Obstetricians and Gynecologists, Chicago, IL, Oct. 17-20, 2007). In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2008, vol. 199(2), p. 98-104.
85. Martin J.N., Blake P.G., Perry K.G. et al. Istoria naturală a sindromului HELLP: modele de progresie a bolii şi de regresie. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1991, vol. 164(6), p. 1500-1513.
86. Martin J.N., Rose C.H., Briery C.M. Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2006, vol. 195(4), p. 914-934.
87. Matern D., Hart P., Murtha A.P. et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. In: J. Pediatr., 2001, vol. 138(4), p. 585-585.
88. Padden M.O. HELLP Syndrome: Recognition and Perinatal Management. In: American Family Physician, 1999, vol. 60(3), p. 829-836.
89. McBrien M.E., Coppel D.L. Intensive care management of the HELLP syndrome. In: The Ulster Medical Journal, 1995, vol. 64(2), p. 173-177.
90. McKay D.G. Hematologic evidence of disseminated intravascular coagulation in eclampsia. In: Obstetrical & Gynecological Survey, 1972, vol. 27(6), p. 399-417.
91. Merchant S.H., Mathew P., Vanderjagt T.J. et al. Recombinant factor VIIa in management of spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. In: Obstetrics & Gynecology, 2004, vol. 103(5, part 2), p. 1055-1058.
92. Miguil M., Chekairy A. Eclampsia study of 342 cases. In: Hypertension in Pregnancy, 2008, vol. 27(2), p. 103-111.
93. Rajab Khalil, Skerman Jonathan, Essa Abdulla. HELLP Syndrome. Incidence and Management In: Bahrain Medical Bulletin, 2002, vol. 24(4), art. No. 7 (11 p.).
94. Mihu D., Costin N., Mihu C.M. et al. HELLP syndrome – a multisystemic disorder. In: J. Gastrointestinal Liver Dis., 2007, vol. 16(4), p. 419-424.

95. Minacami H., Tamada T. Hepatic histopathologic characteristics in HELLP syndrome (hemolisis, elevated liver enzymes, and low platelet count). In: Am. J. Obstet. Ginecol., 1993, vol. 169(5), p. 1357-1358.
96. Mütze S., Rudnik-Schöneborn S., Zerres K., Rath W. et al. Genes and the preeclampsia syndrome. In: J. Perinat. Med., 2008, vol. 36(1), p. 38-58.
97. O'Brien J.M., Shumate S.A., Satchwell S.L. et al. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count): impact on the rate of regional anesthesia. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 2002, vol. 186(3), p. 475-479.
98. Plahteanu M., Manoilescu I. Un sindrom rar în tanatogeneza medico-legală: sindromul HELLP. În: Rom. J. Leg. Med., 2006, vol. 14(1), p. 22-27.
99. Plugari A. Corecţia diferenţiată a dezechilibrului hidro-electrolitic şi a hemodinamicii centrale la gravidele cu gestoze severe. Teză de dr. în medicină. Chişinău, 1995, 153 p.
100. Pritchard J.A., Cunningham F.G., Mason R.A. Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1976, vol. 124(8), p. 855-864.
101. Pritchard J.A., Weisman R.Jr., Ratnoff O.D., Vosburgh G.J. Intravascular Hemolysis, Thrombocytopenia and Other Hematologic Abnormalities Associated with Severe Toxemia of Pregnancy. In: N. Engl. J. Med., 1954, vol. 250(3), p. 89-98.
102. Rakheja D., Bennett M.J., Rogers B.B. Long-Chain L-3-Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency: A Molecular and Biochemical Review. In: Laboratory Investigation, 2002, vol. 82(7), p. 815-824.
103. Ramirez Montoya J.M. et al. [The relationship between the administration of fresh plasma and morbidity of patients with HELLP syndrome]. [Article in Spanish]. In: Ginecol. Obstet. Mex., 2008, vol. 76(10), p. 582-586.
104. Rappaport V.J. et al. Anti-vascular endothelial cell antibodies in severe preeclampsia. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, vol. 162(1), p. 138-146.
105. Reubinoff B.E., Schenker J.G. HELLP syndrome – a syndrome of hemolysis, increased liver enzymes and low platelet count –

complicating preeclampsia-eclampsia. In: Int. J. Gynecol. Obstet., 1991, vol. 36(2), p. 95-102.
106. Roberts A., Withers P. StatistiXL, release 1.7. Australia: University of Western Australia, 2007.
107. Roussillon E. et al. Importance de la thrombopénie dans la prise en charge du HELLP syndrome: à propos de 104 cas. In: J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris), 2003, vol. 32(6), p. 541-548.
108. Schwartz M.L. Possible role for exchange plasmapheresis with fresh frozen plasma for maternal indications in selected cases of preeclampsia and eclampsia. In: Obstetrics & Gynecology, 1986, vol. 68(1), p. 136-139.
109. Sebban E. et al. Prédisposition ethnique de la sévérité du HELLP syndrome. In: J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris), 1994, vol. 23(2), p. 181-187.
110. Sibai B.M. Diagnosis, controversies and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. In: Obstetrics & Gynecology, 2004, vol. 103(5, part 1), p. 981-991.
111. Sibai B.M., Taslimi M.M., el-Nazer A. et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1986, vol. 155(3), p. 501-507.
112. Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I. et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, vol. 169(4), p. 1000-1006.
113. Sibai B.M., Spinnato J.A., Watson D.L. et al. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. In: Obstetrics & Gynecology, 1984, vol. 64(3), p. 319-325.
114. Sibai B.M. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1990, vol. 162(2), p. 311-316.
115. Sibai B.M., Ramadan M.K. Insuficienţă renală acută, în sarcinile complicate cu HELLP. În: Am. J. Obstet. Gynecol., 1993, vol. 168(6), p. 1682-1690.
116. Sibai B.M., Ramadan M.K., Chri R.S., Friedman S.A. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1995, vol. 172(1), p. 125-129.

117. Stella C.L. et al. Dilema diagnosticului de purpură trombotică trombocitopenică/sindrom hemolitic uremic în triajul obstetrică şi departamentul de urgenţa: lecţii de la 4 spitale terţiare. În: Am. J. Obstet. Gynecol., 2009, vol. 200(4), p. 381.e1-381.e6.
118. Stevenson J.T., Graham D.J. Hemoragia hepatică şi sindromul HELLP: perspectiva unui chirurg. În: Am. Surg., 1995, vol. 61(9), p. 756-760.
119. Stone J.H. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. In: JAMA, 1998, vol. 280(6), p. 559-562.
120. Sullivan C.A., Magann E.F., Perry K.G. et al. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1994, vol. 171(4), p. 940-943.
121. Tofan-Scutaru L. Distrofia Acută Lipidică Hepatică de Sarcină şi Sindromul HELLP. În: Materialele Congresului al VI-lea de obstetrică şi ginecologie. Chişinău, 2010, p. 262-267.
122. Talmor M., Hydo L., Barie P. Relationship of systemic inflammatory response syndrome to organ dysfunction, length of stay, and mortality in critical surgical illness: Effect of intensive care unit resuscitation. In: Archive of Surgery, 1999, vol. 134(1), p. 81-87.
123. Treem W.R., Rinaldo P., Hale D.E. et al. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. In: Hepatology, 1994, vol. 19(2), p. 339-345.
124. Tsokos M., Longauer F., Kardosová V. et al. Maternal death in pregnancy from HELLP syndrome. A report of three medico-legal autopsy cases with special reference to distinctive histopathological alterations. In: Int. J. Legal Med., 2002, vol. 116(1), p. 50-53.
125. Tuffnell D.J., Shennan A.H., Waugh J.J.S., Walker J.J. The management of severe preeclampsia/eclampsia. Guideline No. 10(A). London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2006, 11 pag.
126. Turculeţ L. Sindromul HELLP. În: Medical Update, 1999, vol. 2, p. 238-245.
127. Usta I.M. et al. Acute fatty liver of pregnancy: An experience in the diagnosis and management of fourteen cases. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1994, vol. 171(5), p. 1342-1347.
128. Valla D.C. Hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome). In: Semin. Liver. Dis., 2002, vol. 22(1), p. 5-14.

129. Van Dam P.A., Renier M., Backelandt M. et al. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolsis, elevated liver enzimes, and low platelets in severe preeclampsia. In: Obstetrics & Gynecology, 1989, vol. 73(1), p. 97-102.
130. Van Pampus M.G., Wolf H., Mayruhu G. et al. Long-term follow-up in patients with (H)ELLP syndrome. In: Hypertension in Pregnancy, 2001, vol. 20(1), p. 15-23.
131. Van Pampus M.G., Wolf H., Westenberg S.M. et al. Rezultate materne şi perinatale după conduita expectativă a sindromului HELLP, comparativ cu preeclampsie, fără sindrom HELLP. In: Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1998, vol. 76(1), p. 31-36.
132. Vane J.R., Änggård E.E., Botting R.M. Regulatory Functions of the Vascular Endothelium [Review]. In: N. Engl. J. Med., 1990, vol. 323(1), p. 27-36.
133. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. In: Int. J. Gynecol. Obstet., 2001, vol. 73(3), p. 215-220.
134. Visser W., Wallenburg H.C.S. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without HELLP syndrome. In: BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1995, vol. 102(2), p. 111-117.
135. Wallenburg H.C.S. Termination of Pregnancy in Hypertensive Disorders: Arguments of Decision. In: Proccedings of the First International Meeting on Practical Obstetries, Paris, France, 25th-28th May 1993, p. 58-59.
136. Wallenburg H.C.S., Visser W. Maternal Hemodinamics in Severe Disorders in Pregnancy. In: Kovács L., Herczeg J., Resch B.A., Rippmann E.T. (Eds.), Perinatal Perspectives: Caring for high-risk fetus and mother. Proceedings of the 22nd International Congress on Pathophysiology of Pregnancy, June 21-23, 1990. Budapest, Szeged, Hungary: Albert Szent-Györgyi Medical University, p. 15-22.
137. Watson W.J., Katz V.L., Bowes W.A. Plasmapheresis during pregnancy. In: Obstetrics & Gynecology, 1990, vol. 76(3, part 1), p. 451-457.
138. Weiner C.P. Microangiopatia trombotică în timpul sarcinii şi în perioada post-partum. În: Semin. Hematol., 1987, vol. 24(2), p. 119-129.

139. Weinstein L. Preeclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and trombocytopenia. In: Obstetrics & Gynecology, 1985, vol. 66(5), p. 657-660.
140. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. In: Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, vol. 142(2), p. 159-167.
141. Wilcken B., Leung K.C., Hammond J. et al. In: Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. Lancet, 1993, vol. 341(8842), p. 407-408.
142. Wilson R.H., Marshall B.M. Ruptura post-partum a unui hematom subcapsular al ficatului. În: Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1992, vol. 71(5), p. 394-397.
143. Wolf J.L. Liver disease in pregnancy. In: Med. Clin. North. Am., 1996, vol. 80(5), p. 1167-1187.
144. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. In: J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2001, vol. 3(2), p. 75-88.
145. World Health Organization. World health statistics annual 1996, Geneva: WHO, 1998.
146. Woudstra D.M., Chandra S., Hofmeyr G.J., Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010, vol. 9, art. No. CD008148. (doi: 10.1002/14651858.CD008148.pub2.)
147. Yang Z. et al. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. In: JAMA, 2002, vol. 288(17), p. 2163-2166.
148. Yannoulopoulos B. et al. Le HELLP syndrome. À propos de 13 observations. In: J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.(Paris), 1992, vol. 21(1), p. 65-71.
149. Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia. In: Annu. Rev. Pathol. 2010, vol. 5, p. 173-192. (doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102149.)
150. Yucesoy G., Cakiroglu Y., Bodur H. et al. An analysis of HELLP syndrome cases: does platelet count predict adverse maternal and fetal outcomes in women with HELLP syndrome? In: Arch. Ginecol. Obstet., 2011, vol. 283(5), p. 941-945.
151. Zarrinpar A. et al. Transplantul de ficat pentru sindromul HELLP. În: The American Surgeon, 2007, vol. 73(10), p. 1013-1016.

152. Zdrenhuş C. Terapia intensivă în sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS, plămânul de şoc). În: Actualităţi în anestezie şi terapie intensivă. Târgu Mureş: University Press, 2006, p. 295-309.
153. Ducarme G., Bernuau J., Luton D. Liver and preeclampsia. In: Ann. Fr. Anesth. Reanim. 2010, vol. 29(4), p. e97-e103.
154. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. (ред.) Акушерство. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009, 1200 с.
155. Айламазян Э.К., Репина М.А., Кузьминых Т.У., Акушерские кровотечения (профилактика и лечение). В: Акушерство и гинекология, 2009, № 3, с.15-20.
156. Барсуков А.Н., Пересада О.А., Одинцова Н.А., Якутовская С.Л. Лечебная тактика при осложнении гестоза HELLP-синдромом. В: Медицинские новости, 2008, № 14, с. 40-43.
157. Гладун Е.В., Вартанов В.Я., Шифман Е.М. и др. Метод верификации типа гемодинамики при гестозе. В: Медицинский курьер, 1991, № 6, с. 8-10.
158. Ецко Л.А., Вартанов В.Я., Шифман Е.М. Нарушения волемии и гемодинамики при артериальной гипертензии, обусловленной беременностью. В: Здравоохранение, 1991, № 2, с. 55-58.
159. Заварзина О.О., Дюгеев А.Н., Фомин М.Д. Принципы интенсивной терапии тяжелых атипичных форм позднего гестоза. В: Российский Медицинский Журнал, 1999, № 1, с. 38-42.
160. Зильбер А.П., Шифман Е.М., Вартанов В.Я. Терапия при тяжёлых формах артериальной гипертензии, обусловленной беременностью. В: Анестезиология и реаниматология., 1993, № 3, с. 37-40.
161. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. Книга I. Медицина критических состояний: общие проблемы. Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1995, 360 с.
162. Зильбер А.П., Шифман Е. М., Павлов А.Г. Преэклампсия и эклампсия: клинико-физиологические основы и алгоритмы диагностики. Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997, 52 с.
163. Зильбер А.П., Шифман Е.М., Вартанов В.Я. HELLP-синдром при тяжелой форме гестоза. В: Вестник интенсивной терапии, 1993, № 2-3, с. 8-12.

164. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. Этюды критической медицины. Том 3. Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997, 397 с.
165. Зильбер А.П., Шифман Е.М., Вартанов В.Я. Изменение центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда в процессе интенсивной терапии гиподинамического варианта артериальной гипертензии у больных гестозом. В: Вестник интенсивной терапии, 1992, № 1, с. 28-31.
166. Куликов А.В. и др. Современная тактика интенсивной терапии при HELLP-синдроме. В: Здравоохранение Урала, 2002, том 6, с. 9-11.
167. Милованов А.П. (ред.) Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей. Москва: МДВ, 2008, 228 с.
168. Николаева Е.И., Бобкова М.В. HELLP-синдром или острый жировой гепатоз беременных? В: Медицинская помощь, 1994, № 2, с. 23-26.
169. Киншт Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М., Верещагин И.П. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция. В: Вестник интенсивной терапии, 1999, № 2, с.23-28.
170. Пасман Н.М. Клинико-морфологическая характеристика адаптационных реакций при беременности. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Новосибирск, 1996, 23 с.
171. Репина М.А. Ошибки в акушерской практике. Л.: Медицина, 1988, 248 с.
172. Родионова О.Е. Хемометрический подход к исследованию больших массивов химических данных. В: Российский Химический Журнал, 2006, том L, № 2, с. 128-144.
173. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве. Москва: Медиздат, 2003, 702 с.
174. Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю. Эклампсия. Москва: МИА, 2002, 462 с., с. 161-178.
175. Серов В.Н., Пасман Н.М. Гестоз – болезнь адаптации. Новосибирск: 2001, 208 с.
176. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Практическое акушерство: Руководство для врачей. Москва: Медицина, 1989, 512 с., с. 145-152.
177. Суров А.В. HELLP-синдром в акушерстве. В: Акушерство и гинекология. 1997, № 6, с. 7-9.

178. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТек, 2002, 428 с.
179. http://www.scritub.com/medicina/CARDIOMIOPATIA-DISGRAVIDIC172205122.php
180. Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I., Kingham J.G.C. In: Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut, 2002, vol. 51(6), p. 876–880.
181. Mjahed K., Charra B., Hamoudi D., Noun M., Barrou L. Acute fatty liver of pregnancy. In: Arch. Gynecol. Obstet. 2006, vol. 274(6), p. 349-353.
182. Rajasri A.G., Srestha R., Mitchell J. Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP) – an overview. In: J. Obstet. Gynaecol., 2007, vol. 27(3), p. 237-240.
183. Chammas M.F., Nguyen T.M., Li M.A., Nuwayhid B.S., Castro L.C. Expectant management of severe preterm preeclampsia: is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery? In: Am. J. Obstet. & Gynecol., 2000, vol. 183(4), p. 853-858.
184. American Society of Regional Anaesthesias: The Neuraxial Anaesthesia and Anticoagulation Consensus Statements. (The consensus conference held May 2-3, 1998, in Chicago, IL, and it were published as a supplement to Regional Anesthesia and Pain Medicine, 1998.). ***Last updated version.*** In: Regional Anesthesia & Pain Medicine, 2010, vol. 35(1), p. 64-101.
http://www.mc.vanderbilt.edu/documents/1anesthesiology/files/Division%20of%20Pain/Neuraxial%20Blocks.pdf